

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 674**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/GB2014/050825**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140644**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14716910 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2970332**

54 Título: **Entidades químicas con actividad anticancerosa**

30 Prioridad:

15.03.2013 EP 13382089

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

31.05.2018

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS CARLOS III
(100.0%)
C/ Melchor Fernandez Almagro 3
28029 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PASTOR FERNÁNDEZ, JOAQUÍN;
FERNÁNDEZ-CAPETILLO RUIZ, OSCAR;
MARTÍNEZ GONZÁLEZ, SONIA;
BLANCO APARICIO, CARMEN;
RICO FERREIRA, MARÍA DEL ROSARIO;
TOLEDO LÁZARO, LUIS IGNACIO;
RODRÍGUEZ ARÍSTEGUÍ, SONSOLES;
MURGA COSTA, MATILDE;
VARELA BUSTO, CARMEN;
LOPEZ CONTRERAS, ANDRÉS JOAQUÍN;
RENNER, OLIVER;
NIETO SOLER, MARÍA y
CEBRIÁN MUÑOZ, DAVID ALVARO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 670 674 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

Entidades químicas

La presente invención se refiere a entidades químicas con actividad anticancerosa, y más específicamente a entidades químicas que inhiben la ATR (cinasa de ataxia telangiectasia mutada y relacionada con Rad3). La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen, y a los usos de, tales entidades químicas.

Antecedentes de la invención

Las entidades químicas tricíclicas de la presente invención son inhibidores de ATR y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del cáncer.

Los cánceres son la consecuencia de un crecimiento celular incontrolado de una amplia variedad de tejidos diferentes. En muchos casos, las nuevas células penetran en el tejido existente o experimentan metástasis en órganos remotos. Los cánceres aparecen en una amplia variedad de órganos y, a menudo, evolucionan de manera específica al tejido. El término "cáncer", como término genérico, describe, por lo tanto, un gran grupo de enfermedades definidas de diferentes órganos, tejidos y tipos celulares.

En 2008, se diagnosticó cáncer a más de 12 millones de personas en el mundo. En el mismo año, se atribuyeron aprox. 7,5 millones de muertes como consecuencia de estas enfermedades (informe Globocan 2008). Solo en los EE.UU., en 2012, se han predicho más de 1,6 millones de nuevos casos y más de 500.000 muertes por cánceres. La mayoría de estos nuevos casos se refiere a cánceres de colon (~100.000), pulmón (~230.000), mama (~230.000) y próstata (~240.000) (American Cancer Society, Cancer Facts y Figures 2012).

Muchos tratamientos del cáncer actuales, incluyendo agentes quimioterapéuticos y radiación ionizante, inducen los daños en el ADN y la parada de la horquilla de replicación, activando de este modo las rutas de punto de control del ciclo celular y conduciendo a la detención del ciclo celular. Varios estudios han mostrado que esta respuesta es un mecanismo importante que ayuda a las células cancerosas a sobrevivir a los tratamientos. Estos hallazgos han dado pie al desarrollo de agentes orientadores a rutas de señalización de respuesta a los daños al ADN.

La ATR es un miembro de la familia de proteínas cinasas relacionadas con fosfatidilinositol cinasa (PIKK) y se activa mediante una amplia variedad de manifestaciones de daños al ADN. En particular, la ATR es esencial para coordinar la respuesta al estrés replicativo (ER), que representa la acumulación patológica de ADN monocatenario (ADNmc). La naturaleza recombinogénica del ADNmc conduce a transposiciones cromosómicas que son un sello distintivo del cáncer. En respuesta al ER, la ATR desencadena la detención del ciclo celular en las etapas S y G2/M mediante la fosforilación de CHK1.

La ATR puede prevenir el desarrollo del cáncer, ya que la respuesta del punto de control de la ATR podría limitar la expansión de células precancerosas que experimentan ER como resultado de la activación oncogénica. Además, debido a que la ruta de punto de control de ATR-CHK1 sirve para garantizar la supervivencia celular después del ER, un punto de control de ATR-CHK1 normal y robusto puede ser un mecanismo de resistencia a la quimioterapia y puede permitir que las células cancerosas sobrevivan con altos niveles endógenos de ER.

La inhibición de los componentes de la ruta de ATR-CHK1 potencialmente podría potenciar la eficacia de los inhibidores de replicación. Además, la inhibición de ATR puede ser particularmente tóxica para las células con altos niveles de ER, tales como aquellas que expresan oncogenes o que carecen de supresores tumorales. En estas células, una fuerte limitación de la actividad de ATR (por ejemplo, mediante el uso de un inhibidor de ATR) generaría cantidades mortales de ER que conducirían a la muerte celular.

La ventaja potencial de sensibilizar células de este modo sería la capacidad de reducir las dosis de los inhibidores de la replicación. Esto daría como resultado una toxicidad reducida en los sistemas de órganos hematológico y gastrointestinal, entre otros, si las células normales no están sensibilizadas en la misma medida. La especificidad del inhibidor de replicación para causar la muerte de células cancerosas puede estar ayudado por el hecho de que las células no transformadas tienen puntos de control de S y G2 más robustos que las células tumorales. Por ejemplo, muchos cánceres tienen mutaciones en p53 u otros componentes de la ruta de p53 que conducen a la dependencia de los puntos de control de S y G2 para detener el ciclo celular y proporcionar reparación y supervivencia. La inhibición de los puntos de control de S y G2 puede destruir preferencialmente entonces estas células tumorales deficientes de p53.

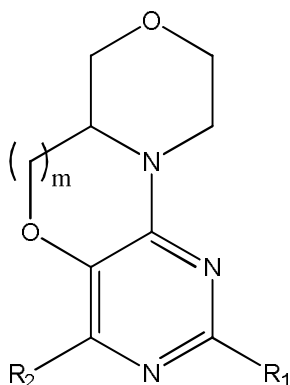
La enumeración o discusión de un documento publicado aparentemente antes en esta memoria descriptiva no debería tomarse necesariamente como el reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

Existe una falta de inhibidores potentes de ATR. Por lo tanto, existe la necesidad de entidades químicas que inhiban selectivamente la ATR para uso clínico o para estudios adicionales de la respuesta de ATR.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una serie de entidades químicas tricíclicas que son inhibidores de ATR. Estas entidades químicas demuestran una buena selectividad por ATR y son potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas de las entidades químicas y al uso de las composiciones como agentes terapéuticos.

En un aspecto, la presente invención proporciona entidades químicas seleccionadas entre compuestos de Fórmula (I)



(I)

en la que

- 10 R_1 representa un heteroarilo bicíclico seleccionado entre el grupo que consiste en indazolilo, indolilo, bencimidazolilo y pirrolopiridinilo;
 R_2 se selecciona entre $NR_3SO_2R_3$, alquilo y cicloalquilo;
 en la que R_3 se selecciona independientemente en cada aparición entre H, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y m es 1 o 2;
 15 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C_1-C_{10}) o un hidrocarburo saturado ramificado de 3 a 10 (es decir, entre 3 y 10) átomos de carbono (C_3-C_{10});
 cicloalquilo es un hidrocarburo C_3-C_{10} saturado monocíclico o bicíclico, que puede estar opcionalmente condensado con un grupo arilo; o cicloalquilo es adamantilo;
 20 heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico saturado unido a C o unido a N de 3-10 miembros, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados entre N, S y O, en los que un átomo de N o S en el anillo puede sustituirse con oxígeno para formar un grupo N-óxido, sulfóxido o sulfona;
 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; y
 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5, 6, 9 o 10, 12, 13 o 14 miembros, que
 25 puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados entre N, S y O;
 y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Cuando se selecciona cualquiera de R_1 , R_2 y R_3 entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, de acuerdo con la Fórmula (I) definida anteriormente, entonces ese grupo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, habrá presentes generalmente de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 o 3 sustituyentes.

35 Cuando R_2 representa alquilo o cicloalquilo, dicho alquilo o cicloalquilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre $(NR_4)_nSO_2R_4$ en el que n es 0 o 1, OH y CN; y dicho alquilo o cicloalquilo está opcionalmente y adicionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, $COOR_4$, CF_3 , alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o pueden tomarse dos sustituyentes en un solo átomo junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , C(O)-alquilo C_1-C_4 y C(O)O-alquilo C_1-C_4 .

40 Cuando R_3 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, entonces dicho alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en cada aparición con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, OH, CN, $COOR_4$, CF_3 , NR_4R_4 , NR_4COR_4 , $(NR_4)_nSO_2R_4$, en el que n es 0 o 1, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o pueden tomarse dos sustituyentes en un solo átomo junto con el átomo al que están fijados para

formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, C(O)-alquilo C₁-C₄, C(O)O-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y

5 R₄ se selecciona independientemente en cada aparición entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en los que alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo, O-alquilo, N(alquilo C₁-C₄)₂, N(alquil C₁-C₄)CO-alquilo C₁-C₄, o se toman dos grupos R₄ en un sustituyente junto con el átomo o átomos a los que están fijados para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno o, cuando está presente un sustituyente que comprende un grupo R₄ en un alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, el grupo R₄ se toma junto con un sustituyente en ese alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo para formar un heterocicloalquilo
10 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

Cada grupo heteroarilo bicíclico representado por R₁ puede estar opcionalmente sustituido en cada aparición con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, OH, CN, COOR₄, CF₃, NR₄R₄, NR₄COR₄, (NR₄)_nSO₂R₄, en el que n es 0 o 1, NHR₅, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, O-alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;
15 en el que R₅ se selecciona independientemente entre CO-alquilo, CO-arilo o CO-heteroarilo.

En una realización de la presente invención, los sustituyentes para dichos alquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo, a menos que se indique otra cosa, pueden seleccionarse independientemente entre halógeno, OH, CN, COOR₄, CF₃, NR₄R₄, NR₄COR₄, (NR₄)_nSO₂R₄, en el que n es 0 o 1, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o pueden tomarse dos sustituyentes en un solo átomo junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo
20 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

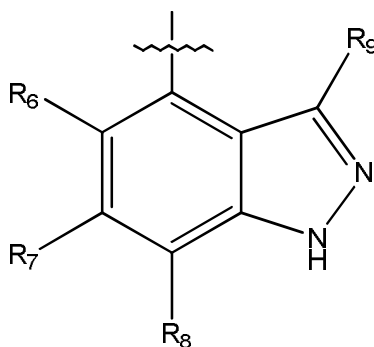
La presente invención abarca todos los tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos) de compuestos de Fórmula (I), tal como se definen en el presente documento, y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un N-óxido de un compuesto de Fórmula (I), tal como se define en el presente documento, y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos) y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
30

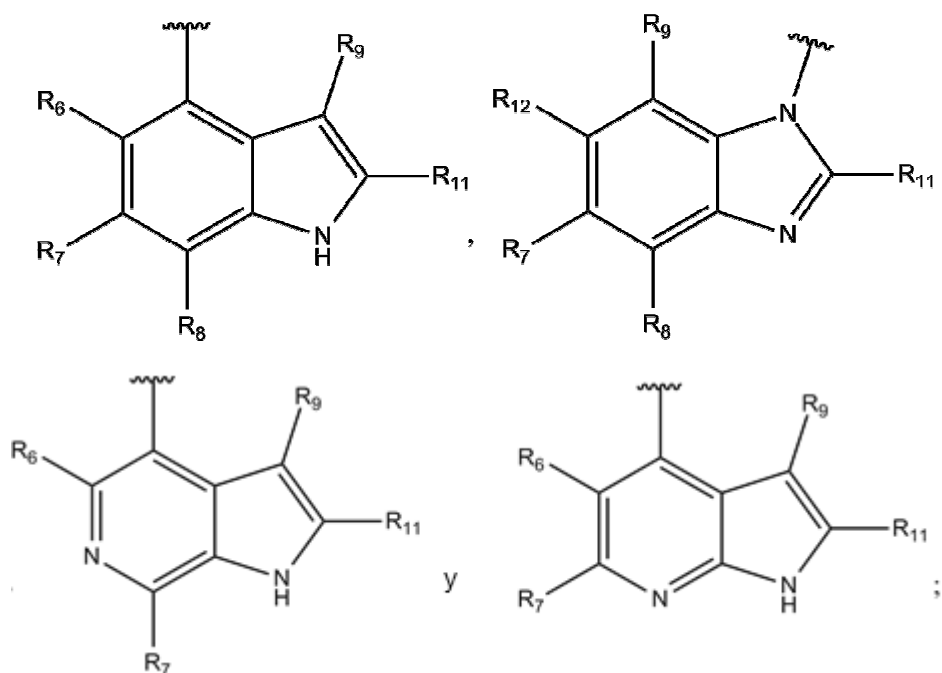
Se entenderá que determinadas entidades químicas de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como no solvatadas. Ha de entenderse que la presente invención abarca todas tales formas solvatadas.
35

La presente invención comprende también los siguientes aspectos, alternativas y combinaciones de los mismos. Las preferencias y opciones por un aspecto, rasgo o parámetro dado de la invención deberían considerarse, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, como desveladas en combinación con todas y cada una de las preferencias y opciones por todos los demás aspectos, rasgos y parámetros de la invención. Por ejemplo, las definiciones particulares para el grupo R₁ definido en el presente documento pueden combinarse con definiciones particulares para el grupo R₂.
40

En un aspecto de la invención, R₁ se selecciona entre:



y particularmente entre



en los que cada uno de R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente entre H, halógeno, cicloalquilo, OH, CN, COOR₄, CF₃, NR₄R₄, NR₄COR₄, R₁₀ y OR₁₀, en los que R₁₀ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

5

Preferentemente, R₆ se selecciona entre halógeno o H, más preferentemente entre F o H.

Preferentemente, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente cada uno entre CN o particularmente entre H, halógeno, R₁₀ y OR₁₀, más preferentemente entre H, halógeno y R₁₀.

10

Preferentemente, R₇ se selecciona entre halógeno, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆, particularmente entre halógeno y O-alquilo C₁-C₆, más particularmente entre halógeno y OMe, más particularmente entre F y OMe.

Preferentemente, R₇ se selecciona entre halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, particularmente entre halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, más particularmente entre halógeno, CN, Me, CF₃ y OMe, más particularmente entre Cl, F, CN, Me, CF₃ y OMe.

15

Preferentemente, R₁₁ se selecciona entre H, R₁₀, NR₄R₄ y NR₄COR₄, por ejemplo, entre morfolinilo, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o particularmente entre H, alquilo C₁-C₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄ y NHCO-alquilo C₁₋₄, más particularmente entre H, Me, NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH(*iso*-propilo), NH(*n*-propilo), NH₂ y morfolin-4-ilo. Más preferentemente, R₁₁ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, NR₄R₄ y NR₄COR₄, más preferentemente entre NR₄R₄, en particular, entre NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH(*iso*-propilo), NH(*n*-propilo), NH₂ y morfolin-4-ilo.

20

Preferentemente, R₁₂ se selecciona entre H, halógeno, R₁₀ u OR₁₀, particularmente entre H, halógeno o R₁₀, o más particularmente entre H o R₁₀.

En particular, R₆ y R₉ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre F o H;
 R₇ y R₈ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre H, halógeno, R₁₀ y OR₁₀;
 R₁₁ puede seleccionarse entre H, R₁₀, NR₄R₄ y NR₄COR₄; y
 R₁₂ se selecciona entre H, halógeno, R₁₀ u OR₁₀.

25

Como alternativa, R₆ y R₉ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre F o H;
 R₇ y R₈ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre H, halógeno, CN, R₁₀ y OR₁₀;
 R₁₁ puede seleccionarse entre H, R₁₀, NR₄R₄ y NR₄COR₄; y
 R₁₂ se selecciona entre H, halógeno, R₁₀ u OR₁₀.

30

Como alternativa, R₆ puede seleccionarse entre halógeno o H, en particular, entre F o H;
 R₇, R₈ y R₉ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre H, halógeno, R₁₀ y OR₁₀;
 R₁₁ puede seleccionarse entre H, R₁₀, NR₄R₄ y NR₄COR₄;
 en los que R₄ se selecciona independientemente en cada aparición entre H o alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o los grupos R₄ se toman junto con el átomo al que están fijados para formar un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y

35

R₁₂ puede seleccionarse entre H o R₁₀.

En otra alternativa, R₆ puede seleccionarse entre halógeno o H, en particular, entre F o H;
R₇, R₈ y R₉ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre H, halógeno, CN, R₁₀ y OR₁₀;
R₁₁ puede seleccionarse entre H, R₁₀, NR₄R₄ y NR₄COR₄;

- 5 en los que R₄ se selecciona independientemente en cada aparición entre H o alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o los grupos R₄ se toman junto con el átomo al que están fijados para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y
R₁₂ puede seleccionarse entre H, halógeno o R₁₀.

En particular, R₆ puede seleccionarse entre halógeno o H, en particular, entre F o H;

- 10 R₇, R₈ y R₉ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆ y O-alquilo C₁₋₆;
R₁₁ puede seleccionarse de H, alquilo C₁₋₆, NR₄R₄ y NR₄COR₄;
en los que R₄ se selecciona independientemente en cada aparición entre H o alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o los grupos R₄ se toman junto con el átomo o átomos a los que están fijados para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y
15 R₁₂ puede seleccionarse de H, alquilo C₁₋₆ u O-alquilo C₁₋₆.

Como alternativa, R₆ puede seleccionarse entre halógeno o H, en particular, entre F o H;

- R₇, R₈ y R₉ pueden estar independientemente seleccionados cada uno entre H, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;
R₁₁ puede seleccionarse entre H, alquilo C₁₋₆, NR₄R₄ y NR₄COR₄;
20 en los que R₄ se selecciona independientemente en cada aparición entre H o alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o los grupos R₄ se toman junto con el átomo o átomos a los que están fijados para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y
R₁₂ puede seleccionarse entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆ u O-alquilo C₁₋₆.

En particular, R₆ puede seleccionarse entre halógeno o H, en particular, entre F o H;

- 25 R₇, R₈ y R₉ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆ y O-alquilo C₁₋₆;
R₁₁ puede seleccionarse entre H, alquilo C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄ y NHCO-alquilo C₁₋₄ y
R₁₂ puede seleccionarse entre H o R₁₀.

Como alternativa, R₆ puede seleccionarse entre halógeno o H, en particular, entre F o H;

- 30 R₇, R₈ y R₉ pueden seleccionarse independientemente cada uno entre H, halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;
R₁₁ puede seleccionarse entre H, alquilo C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, morfolinilo y NHCO-alquilo C₁₋₄; y
R₁₂ puede seleccionarse entre H, halógeno o R₁₀.

Como alternativa, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₂ pueden ser H; y R₁₁ puede seleccionarse entre alquilo C₁₋₆, NR₄R₄ y NR₄COR₄, particularmente entre NR₄R₄, más particularmente entre NHMe, N(Me)₂, NHEt, NH(isopropilo), NH(*n*-propilo), NH₂ y morfolin-4-ilo, más particularmente NHMe;

- 35 en los que R₄ se selecciona independientemente en cada aparición entre H o alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o los grupos R₄ se toman junto con el átomo al que están fijados para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

- 40 Como alternativa, R₁₁ puede seleccionarse entre alquilo C₁₋₆, NR₄R₄ y NR₄COR₄, uno de R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₂ está presente y no es H; y el resto de R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₂, si están presentes, son H.

Como alternativa, R₆, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ pueden ser H; y R₇ puede seleccionarse entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y O-alquilo C₁₋₆, particularmente entre halógeno y O-alquilo C₁₋₆, más particularmente entre halógeno y OMe.

- 45 En otra alternativa, R₆, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ pueden ser H; y R₇ puede seleccionarse entre halógeno, CN, O-alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, particularmente entre halógeno, CN, Me, CF₃ y OMe.

Como alternativa, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ pueden ser todos H.

Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R₂ se selecciona entre NR₄SO₂R₄, alquilo, cicloalquilo, arilo y heterocicloalquilo,

- 50 en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre (NR₄)_nSO₂R₄, OH y CN, y opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y opcionalmente sustituido
55 adicionalmente aún con (i) 2 sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos

seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄, o con (ii) un sustituyente que se toma junto con uno de los grupos R₄ para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y en los que arilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre (NR₄)_nSO₂R₄, OH y CN, y opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R₂ se selecciona entre NR₃SO₂R₃, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre (NR₄)_nSO₂R₄, OH y CN, y opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y opcionalmente sustituido adicionalmente aún con (i) 2 sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄, C(O)-alquilo C₁-C₄ y C(O)O-alquilo C₁-C₄, o con (ii) un sustituyente que se toma junto con uno de los grupos R₄ (si están presentes) para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre (NR₄)_nSO₂R₄, OH y CN, y opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R₂ se selecciona entre NR₄SO₂R₄, alquilo y cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos tal como se describe en el párrafo precedente;

en particular, en los que alquilo y cicloalquilo están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre (NR₄)_nSO₂R₄, en el que n es 0 o 1, OH y CN, y en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, COOR₄, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o con 2 sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄.

R₂ se selecciona entre NR₃SO₂R₃, alquilo y cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre (NR₄)_nSO₂R₄, en el que n es 0 o 1, OH y CN, y en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, COOR₄, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o con 2 sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄, C(O)-alquilo C₁-C₄ y C(O)O-alquilo C₁-C₄.

Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R₂ puede ser alquilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre (NR₄)_nSO₂R₄, OH y CN, y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y opcionalmente sustituido adicionalmente aún con (i) 2 sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄, o con (ii) un sustituyente que se toma junto con uno de los grupos R₄ para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

En una realización, R₂ puede ser alquilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre (NR₄)_nSO₂R₄, OH y CN, y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y opcionalmente sustituido adicionalmente aún con (i) 2 sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄, C(O)-alquilo C₁-C₄ y C(O)O-alquilo C₁-C₄, o con (ii) un sustituyente que se toma junto con uno de los

grupos R_4 (si están presentes) para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

5 Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R_2 puede ser $(CH_2)_pC(R_{13})_2(CH_2)_qQ$ en la que Q es $(NR_4)_nSO_2R_4$, OH o CN, en particular, en la que Q es SO_2R_4 , en la que p y q son independientemente 0, 1 o 2, y en la que (i) R_{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 , en particular, en la que ambos grupos R_{13} son H, en la que ambos grupos R_{13} son metilo, o (ii) un R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 y el otro R_{13} se toma junto con R_4 , si está presente, para formar un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C_1-C_4 , o (iii) los grupos R_{13} se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C_1-C_4 , en particular, ciclopropanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo o N-metilpiperidinilo.

15 En una realización, R_2 puede ser $(CH_2)_pC(R_{13})_2(CH_2)_qQ$ en la que Q es $(NR_4)_nSO_2R_4$, OH o CN, en particular, en la que Q es SO_2R_4 , en la que p y q son independientemente 0, 1 o 2, y en la que (i) R_{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 , en particular, en la que ambos grupos R_{13} son H, en la que ambos grupos R_{13} son metilo, o (ii) un R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 y el otro R_{13} se toma junto con R_4 , si está presente, para formar un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o (iii) los grupos R_{13} se toman junto con el átomo al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , C(O)-alquilo C_1-C_4 y C(O)O-alquilo C_1-C_4 , en particular, ciclopropanilo, ciclobutilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo o N-etoxicarbonilpiperidinilo.

Como alternativa, R_2 puede seleccionarse entre $NR_3SO_2R_3$.

En este y otros aspectos de la invención, R_3 puede ser H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, particularmente H o alquilo C_1-C_4 , más particularmente H o Me.

25 En algunos aspectos de la invención, R_4 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. En particular, R_4 puede ser metilo, ciclopropilo o trifluorometilo.

Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R_2 se selecciona entre $(NR_4)_nSO_2R_4$, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos con $(NR_4)_nSO_2R_4$,

30 y en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, COOR₄, CF₃, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o con dos sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el átomo de carbono al que están fijados para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno y alquilo C_1-C_4 ,

35 y en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, COOR₄, CF₃, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

40 Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R_2 se selecciona entre $NR_3SO_2R_3$, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos con $(NR_4)_nSO_2R_4$,

y en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, COOR₄, CF₃, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o con dos sustituyentes en un solo átomo que se toman junto con el carbono al que están fijados para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , C(O)-alquilo C_1-C_4 y C(O)O-alquilo C_1-C_4 ,

45 y en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, COOR₄, CF₃, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

Se desvelan compuestos de Fórmula I en la que R_2 se selecciona entre $NR_3SO_2R_3$, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos con $(NR_4)_nSO_2R_4$,

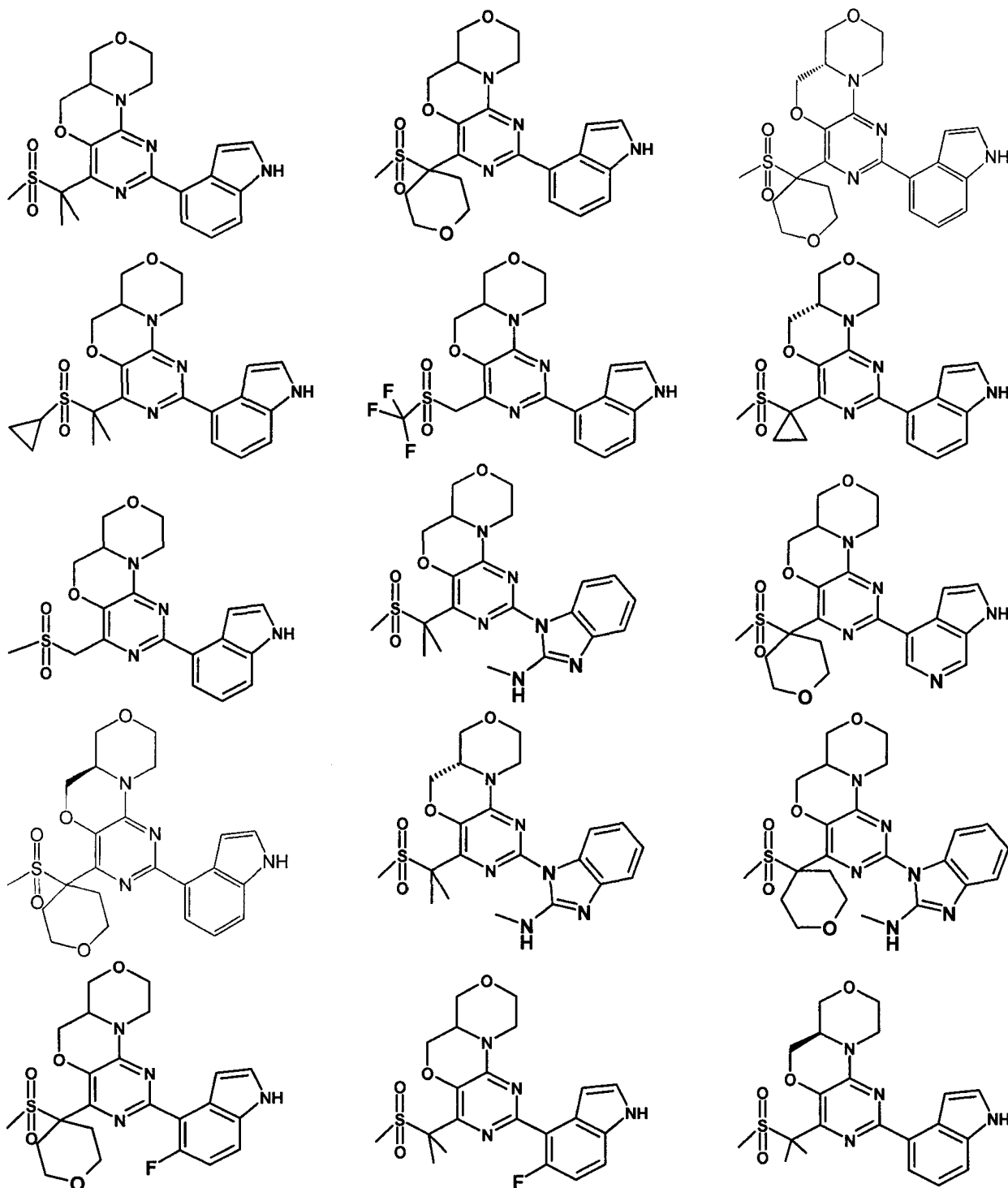
55 y en los que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CN, CF₃, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de

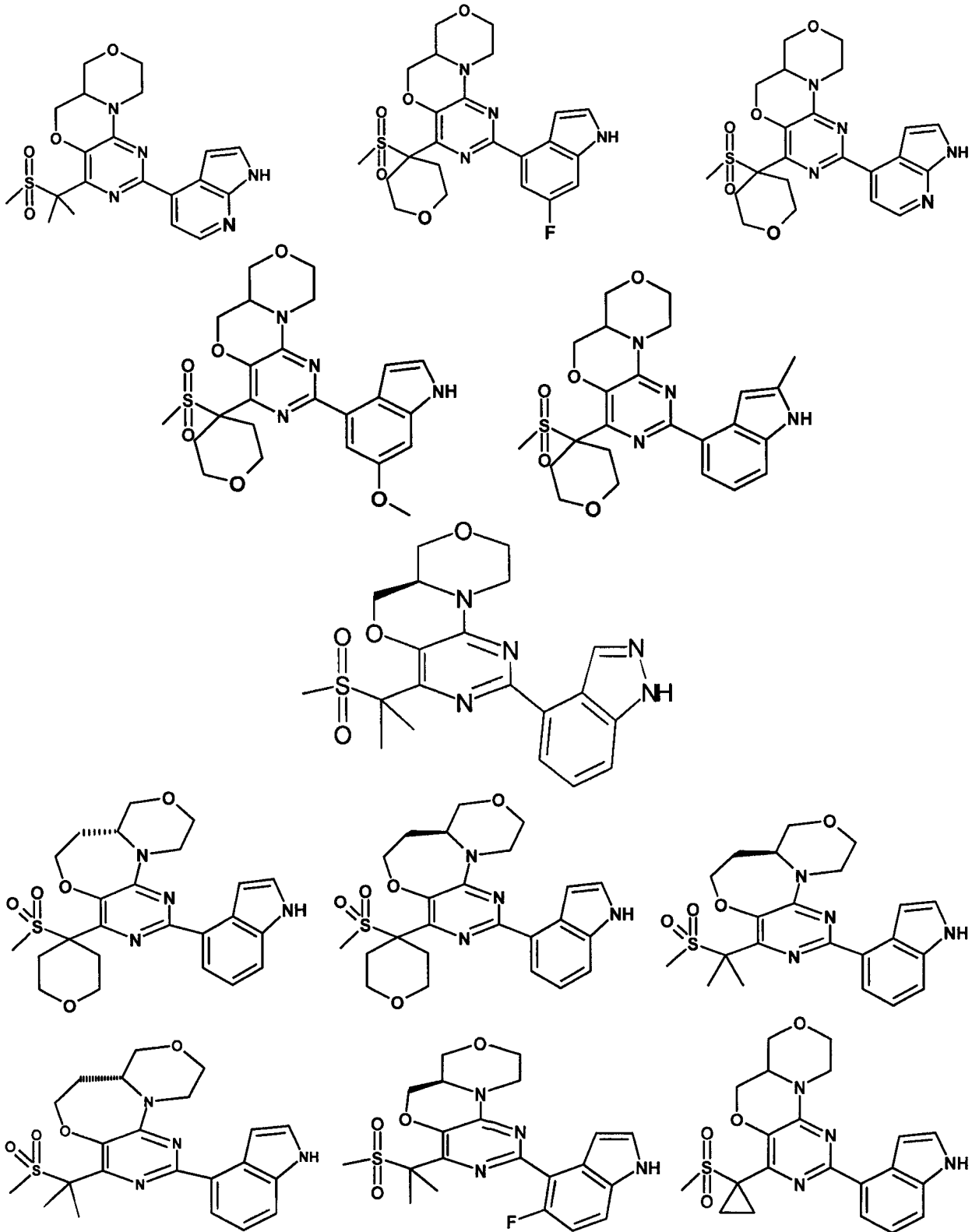
halógeno.

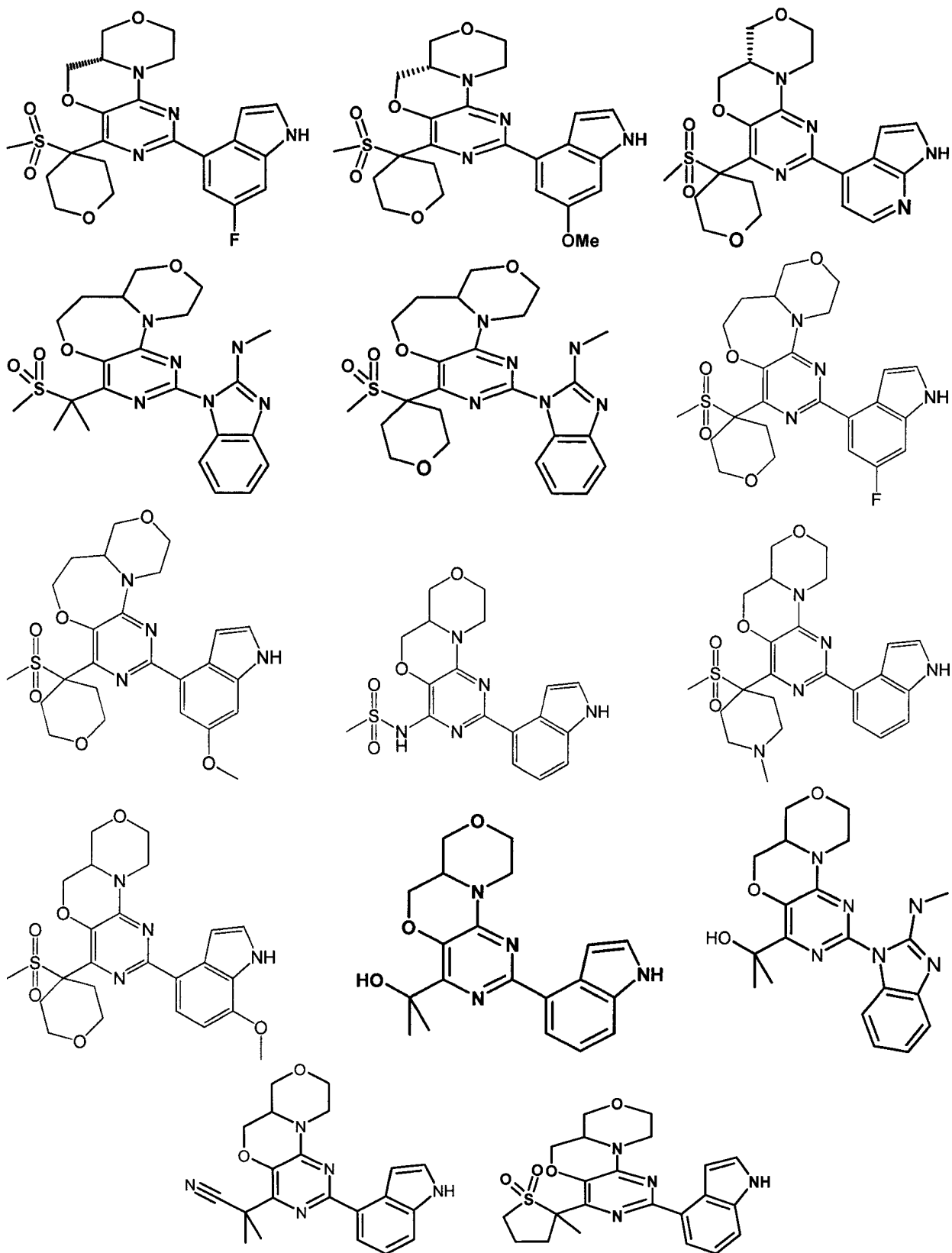
La configuración estereoquímica alrededor del centro quiral obligatorio en la entidad química de Fórmula (I) (es decir, el centro quiral adyacente al grupo $-(CH)_m-$) puede ser *S*. En particular, cuando *n* es 1, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral puede ser *S*. Más particularmente, cuando *m* es 1, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral puede ser *S*.

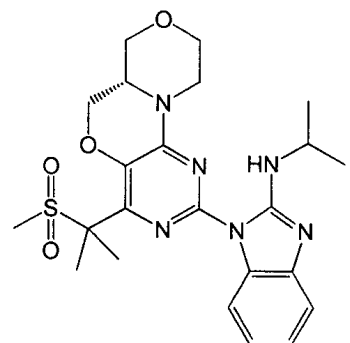
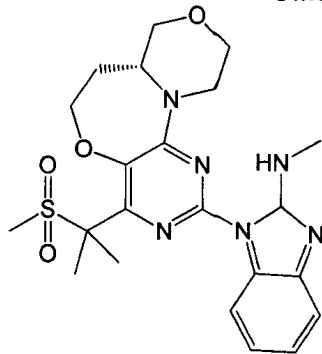
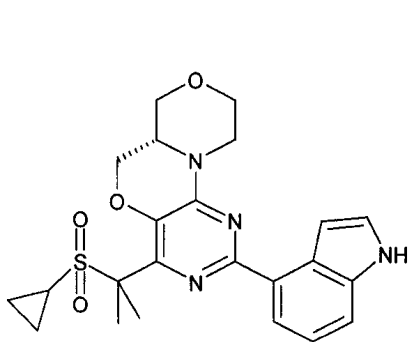
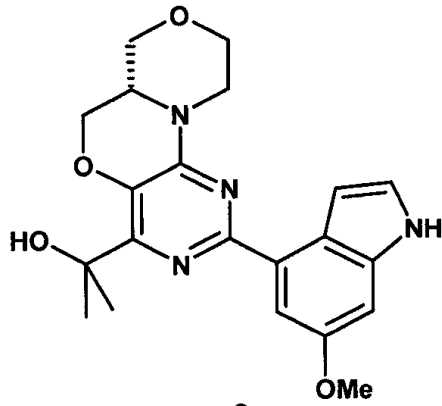
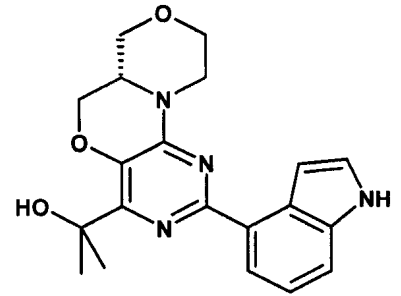
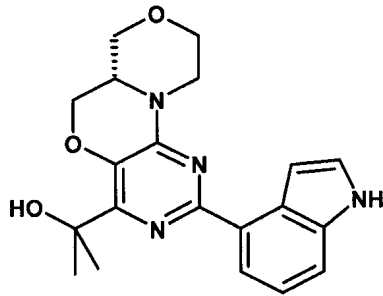
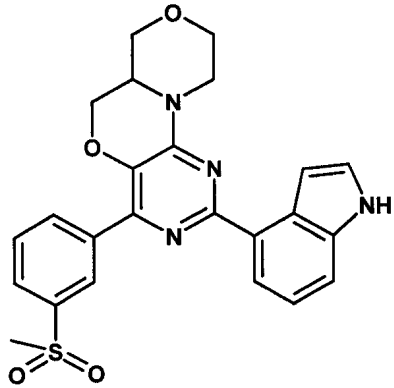
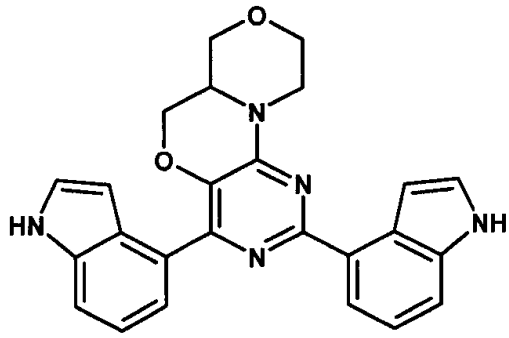
La configuración estereoquímica alrededor del centro quiral puede ser *R*. En particular, cuando *n* es 2, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral puede ser *R*. Más particularmente, cuando *m* es 2, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral puede ser *R*.

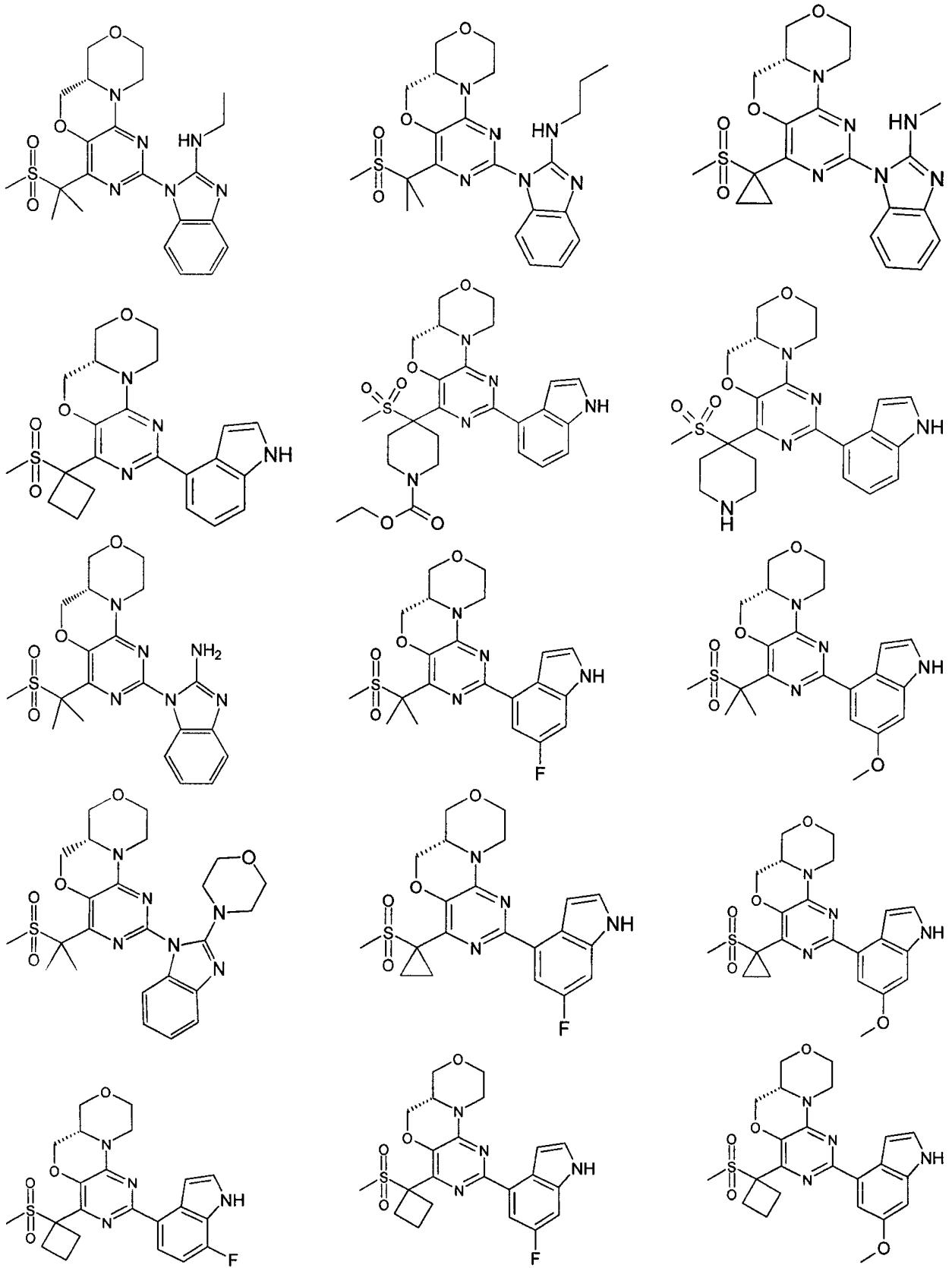
En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

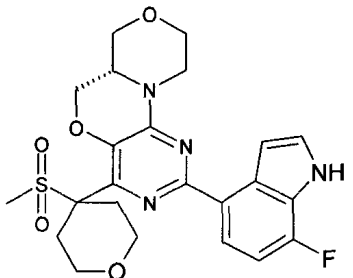
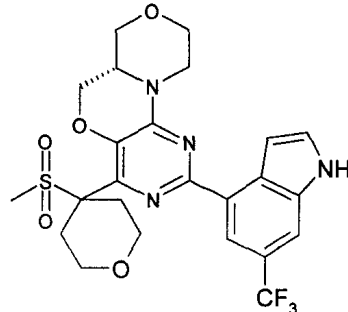
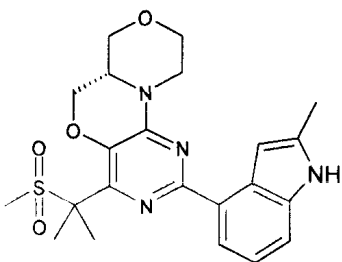
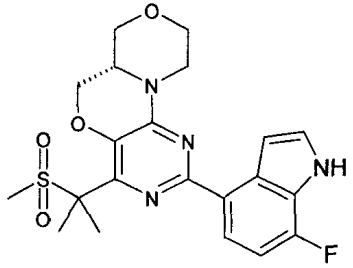
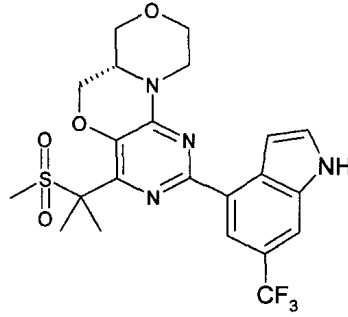
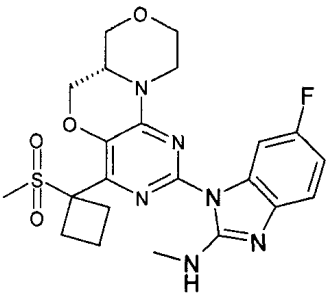
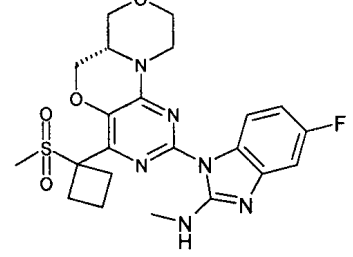
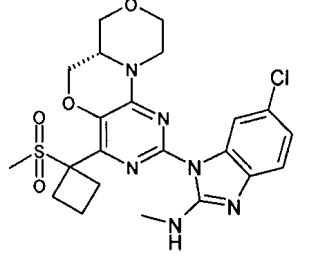
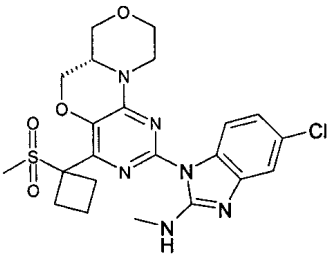
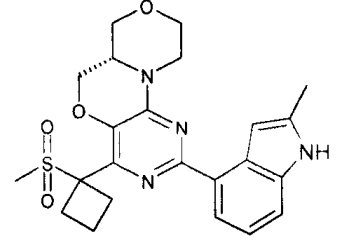
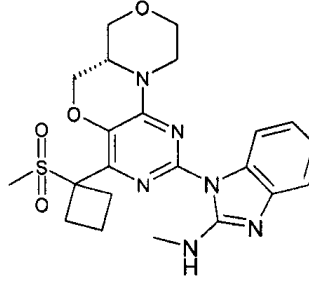
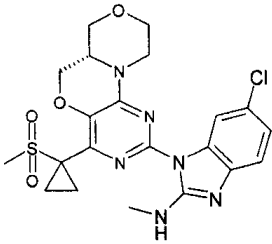
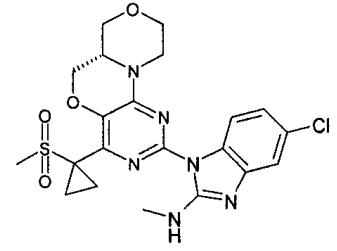
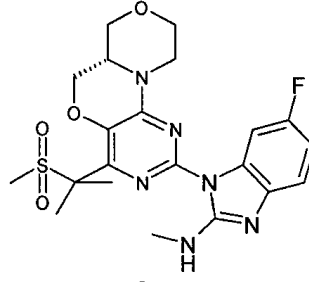
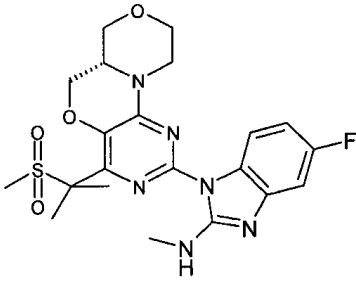
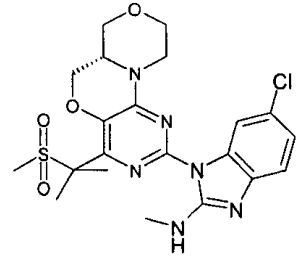
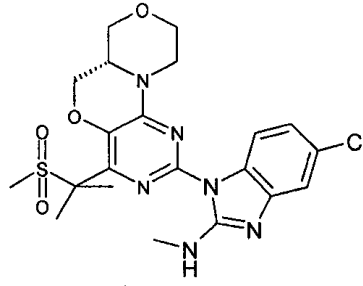
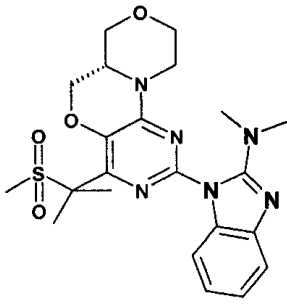


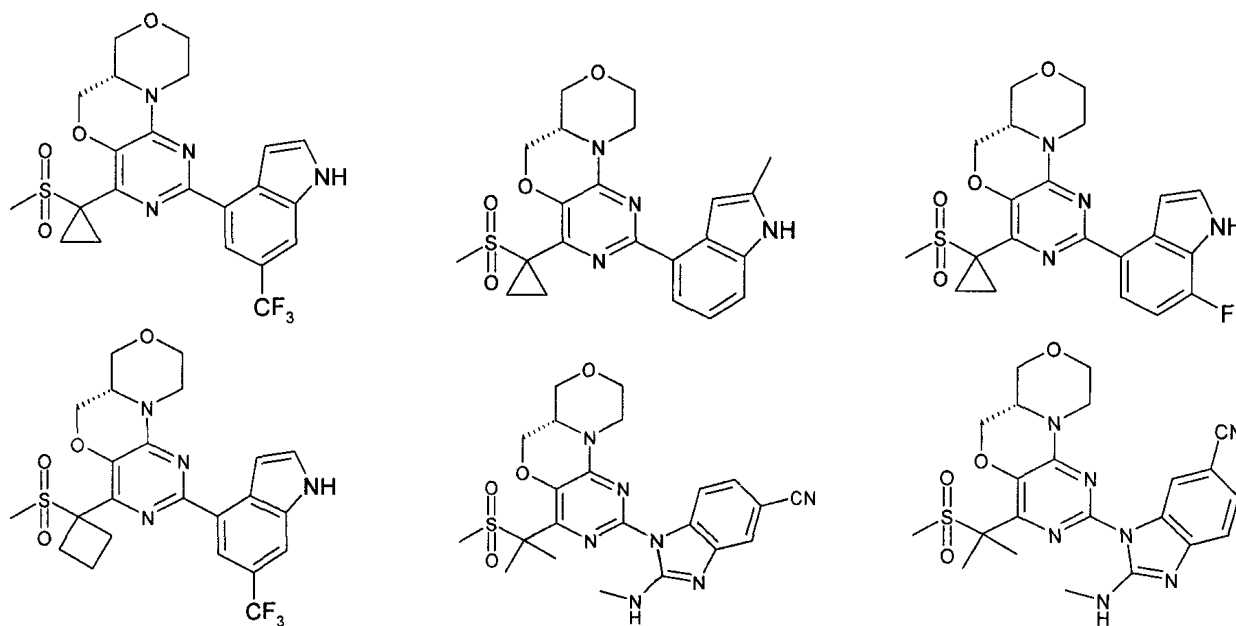












y tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aplicaciones terapéuticas

- 5 Tal como se ha mencionado anteriormente, las entidades químicas de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de ATR. Son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de afecciones patológicas para las que una sobreactividad de ATR es el factor causante o en las que la actividad de ATR es particularmente necesaria para la supervivencia de las células enfermas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en medicina.

- 10 La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en las que está implicada la actividad de ATR.

La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en las que está implicada la actividad de ATR.

- 15 Se desvela también un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección en las que está implicada la actividad de ATR que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En un aspecto, la enfermedad o afección en las que está implicada la actividad de ATR es cáncer.

- 20 En un aspecto, la enfermedad o afección en las que está implicada la actividad de ATR es cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas, cáncer de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central y sus metástasis, y también para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda.

- 25 Otras enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de ATR incluyen, pero sin limitación, neoplasias malignas hematológicas, tales como leucemia, mieloma múltiple, linfomas, tales como la enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin (incluyendo linfoma de células del manto) y síndromes mielodisplásicos y también tumores sólidos y sus metástasis, tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón (carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma escamoso), cáncer de endometrio, tumores del sistema nervioso central, tales como gliomas, tumor neuroepitelial disembrionárico, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma y teratoma, cánceres del tracto gastrointestinal, tales como cáncer gástrico, cáncer esofágico, carcinoma hepatocelular (de hígado), colangiocarcinomas, carcinoma de colon y rectal, cánceres del intestino delgado, cánceres pancreáticos, cáncer de la piel, tales como melanomas (en particular, melanoma metastásico), cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello y cánceres de las glándulas salivares, próstata, testículo, ovario, cuello uterino, útero, vulva, vejiga, riñón (incluyendo carcinoma de células renales, carcinoma renal y oncocitoma renal), carcinomas escamosos, sarcomas, tales como osteosarcoma, condrosarcoma, leiomioma, sarcoma de tejido blando, sarcoma de Ewing, tumor del estroma gastrointestinal (TEG), sarcoma de Kaposi y cánceres pediátricos, tales como rhabdomiomas y neuroblastomas.
- 30
- 35

Las entidades químicas de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. En particular, las entidades químicas de la presente invención pueden administrarse en combinación con agentes citotóxicos. Cuando se emplea una terapia de combinación, las entidades químicas de la presente invención y dichos agentes de combinación pueden existir en la misma o diferentes composiciones farmacéuticas y pueden administrarse separada, secuencial o simultáneamente. Las entidades químicas de la presente invención y los otros agentes terapéuticos pueden estar presentes en una combinación en cualquier proporción. Por ejemplo, el producto de combinación puede contener del 0,01 al 99,99 % en peso de las entidades químicas de la presente invención, y puede contener de forma similar del 0,01 al 99,99 % en peso de los otros agentes terapéuticos.

Los agentes adecuados para usar en combinación incluyen los siguientes:

- 10 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como paclitaxel y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);
- 15 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores negativos de receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida;
- 20 (iii) agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de la familia de la cinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud internacional de patente WO 01/94341) y *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem. 2004, 47, 6658-6661), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función receptora de activador de plasminógeno de urocinasas);
- 25 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento y anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]); tales inhibidores incluyen también, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa de la familia de EGFR, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD 1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina cinasa erbB2, tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento hepatocítico, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización de Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de la señalización celular mediante la ruta de cinasas MEK y/o PI3K, mTOR y AKT;
- 30 (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab (AvastinTM) e inhibidores de tirosina cinasa de receptor de VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SUI 1248 (sunitinib; documento WO 01/60814), y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina)];
- 35 (vi) agentes de daño vascular, tales como combretastatina A4 y compuestos desvelados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 40 (vii) terapias anticodificantes, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un agente anticodificante anti-ras;
- 45 (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo enfoques para reemplazar genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia de profármaco enzimático dirigido a gen), tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques que aumentan la tolerancia del paciente ante la quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica multifarmacoresistente;
- 50 (ix) enfoques inmunoterapéuticos, incluyendo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenocidad de las células tumorales de pacientes, tales como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para reducir la anergia de linfocitos T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos anti-
- 55
- 60

idiotípicos; y

(x) agentes modificadores de la cromatina que permiten la reversión de alteraciones epigenéticas implicadas en la carcinogénesis, por ejemplo, agentes desmetilantes de ADN, tales como 5'-azacitidina y decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina, dezocitidina) e inhibidores de desacetilasa, tales como vorinostat (suberoilánilida de ácido hidroxámico, Zolinza) y depsipéptido (romidepsina, Istodax).

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

(A) un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento; y

(B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Tales productos de combinación proporcionan la administración de un compuesto de la invención junto con el otro agente terapéutico y pueden presentarse, por tanto, como formulaciones separadas, en las que al menos una de esas formulaciones comprende un compuesto de la invención y al menos una comprende el otro agente terapéutico, o pueden presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentada como una formulación individual que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

Por tanto, se proporciona adicionalmente:

(1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables; y

(2) un kit de piezas que comprende los componentes:

(a) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables;

estando proporcionados cada uno de los componentes (a) y (b) en una forma que sea adecuada para su administración combinados entre sí.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un producto de combinación, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, comprendiendo dicho procedimiento poner en asociación un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Se entiende por "poner en asociación" que los dos componentes se vuelven adecuados para su administración combinados entre sí.

Por tanto, con relación al procedimiento para la preparación de un kit de piezas, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, al poner los dos componentes "en asociación" entre sí, se incluye que los dos componentes del kit de piezas puedan:

(i) proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, de forma independiente entre sí), que se juntan posteriormente para su uso combinados entre sí en terapia de combinación; o

(ii) empaquetarse y presentarse conjuntamente como componentes separados de un "paquete de combinación" para su uso combinados entre sí en terapia de combinación.

Definiciones

El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburo saturado que incluyen:

- grupos lineales de 1 a 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀), o de 1 a 6 átomos de carbono (C₁-C₆), o de 1 a 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, C₁ (metilo), C₂ (etilo), C₃ (propilo) y C₄ (butilo).
- Grupos ramificados de 3 a 10 (es decir, entre 3 y 10) átomos de carbono (C₃-C₁₀), o de hasta 7 átomos de carbono (C₃-C₇), o de hasta 4 átomos de carbono (C₃-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, C₃ (1-metiletilo), C₄ (1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo) y C₅ (1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, pentan-2-ilo, pentan-3-ilo),

cada uno opcionalmente sustituido, tal como se ha indicado anteriormente.

A menos que se indique otra cosa, el halógeno se selecciona entre F, Cl, Br y I; en particular, halógeno es F.

El cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos de carbono, o de 4 a 10 átomos de carbono, o de 5 a 10 átomos de carbono, o de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos adecuados incluyen decahidronaftaleno y octahidro-1*H*-indeno. El cicloalquilo puede estar condensado con arilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo, cuando están condensados con arilo, incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

El heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 a 10 miembros unido a C o unido a N, en el que dicho anillo heterocicloalquilo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre S, N y O, en los que un átomo de N o S en el anillo puede estar sustituido con oxígeno para formar un grupo *N*-óxido, sulfóxido o sulfona. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen tetrahidrotiofeno y, particularmente, oxiranilo, aziridinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, morfolinilo, *N*-metilmorfolinilo, piperazinilo, *N*-metilpiperazinilo, azepanilo, oxazepanilo y diazepanilo.

El arilo es tal como se ha definido anteriormente. Normalmente, el arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan entre los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido tal como se ha indicado anteriormente).

El heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente. Normalmente, los grupos heteroarilo contienen 5, 6, 9, 10, 12, 13 o 14 miembros de anillo, en los que 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo se seleccionan independientemente entre O, S y N. En una realización, un grupo heteroarilo puede ser un monocíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, por ejemplo, un monocíclico de 5 miembros o un monocíclico de 6 miembros, un bicíclico de anillo condensado de 9 miembros o un bicíclico de anillo condensado de 10 miembros.

Los grupos heteroaromáticos monocíclicos incluyen grupos heteroaromáticos que contienen 5-6 miembros de anillo en los que 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo se seleccionan independientemente entre O, S y N.

Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen indazolilo, pirrolopiridinilo y, particularmente, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituidos tal como se ha indicado anteriormente).

La expresión "unido a C", tal como en el "heterocicloalquilo unido a C", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono de anillo.

La expresión "unido a N", tal como en el "heterocicloalquilo unido a N", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno de anillo.

La expresión "unido a O", tal como en "residuo hidrocarburo unido a O", significa que el residuo hidrocarburo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea adecuado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo, grupos carboxilo, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como dietilamina, *N*-metilglucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando el compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftalenodisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, canforatos, xinafoatos, *p*-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbates, oleatos, bisulfatos y similares.

Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

El término "profármaco" hace referencia a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Se describen los grupos adecuados para formar profármacos en The Practice of Medicinal Chemistry, 2ª Ed. pág. 561-585 (2003) y en F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

Las entidades químicas de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término

“solvato” se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando el disolvente es agua.

5 Cuando las entidades químicas de la invención existen en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoisoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitación, las formas *cis* y *trans*, formas *E* y *Z*, formas *R*, *S* y *meso*, formas ceto y formas enol. A menos que se indique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas tales formas isoméricas, incluyendo mezclas racémicas y otras de los mismos. Cuando sea adecuado, tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea adecuad, tales isómeros pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento a “tratamiento” incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Procedimientos generales

15 En las entidades químicas de Fórmula (I) deberían evaluarse sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (con el pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma de dosificación y vía de administración más adecuadas para el tratamiento de la indicación propuesta. Estas pueden administrarse solas o en combinación con una o más de otras entidades químicas de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención que pueda conferir a las formulaciones una característica funcional (es decir, control de la velocidad de liberación de fármaco) y/o no funcional (es decir, adyuvante de procesamiento o diluyente). La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores, tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

25 Las entidades químicas de la invención destinadas para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de un sólido o líquido, tal como un comprimido, cápsula o solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de entidades químicas de la presente invención y los procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y los procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. El compuesto de Fórmula (I) (o sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo) y el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en la composición en cualquier proporción. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener del 0,01 al 99,99 % en peso del compuesto de Fórmula (I), y puede contener de forma similar del 0,01 a 99,99 % en peso del vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. Cuando *m* es 1, el enantiómero (*S*) del compuesto de Fórmula (I) puede estar presente en la composición a un exceso enantiomérico del 90 % o superior, preferentemente a un exceso enantiomérico del 95 % o superior. Cuando *m* es 2, el enantiómero (*R*) del compuesto de Fórmula (I) puede estar presente en la composición a un exceso enantiomérico del 90 % o superior, preferentemente a un exceso enantiomérico del 95 % o superior.

45 Las entidades químicas de la invención pueden administrarse también directamente al torrente sanguíneo, al tejido subcutáneo, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores exentos de aguja y técnicas de infusión.

50 Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, con excipientes, tales como azúcares (incluyendo, pero sin restricción, glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes de tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como solución estéril no acuosa o como forma secada para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril exenta de pirógenos.

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables, tales como poliésteres (es decir, ácido poliláctico, polilactida, polilactida-co-glicolida, policaprolactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhídridos. Estas formulaciones pueden administrarse por incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

55 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por aquellos expertos en la materia.

La solubilidad de las entidades químicas de Fórmula (I) usadas en la preparación de soluciones parenterales puede

5 aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes potenciadores de la solubilidad, tales como tensioactivos, estructuras micelares y ciclodextrinas.

En una realización, las entidades químicas de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen almohadillas sólidas, micropartículas sólidas, semisólidos y líquidos (incluyendo fases múltiples o sistemas dispersados), tales como comprimidos, cápsulas duras o blandas que contienen multipartículas o nanopartículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenos de líquido); chicles; geles, formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales/mucoadhesivos.

15 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden diseñarse también para suministrar las entidades químicas de la invención en una forma de liberación inmediata o en forma de velocidad mantenida, en la que el perfil de liberación puede ser retardado, por pulsos, controlado, mantenido o retardado y mantenido o modificado de tal forma que se optimice la eficacia terapéutica de dichas entidades químicas. Los medios para suministrar entidades químicas en forma de velocidad mantenida son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichas entidades químicas para controlar su liberación.

20 Los ejemplos de polímeros de velocidad mantenida incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden usarse para liberar dichas entidades químicas mediante difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Los ejemplos de polímeros de velocidad mantenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma xantana, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

25 Las formulaciones líquidas (incluyendo fases múltiples y sistemas dispersados) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden normalmente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, polipropilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse también mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un saquito.

30 Las entidades químicas de la invención pueden usarse también en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida, tales como aquellas descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

La formulación de comprimidos se discute en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

35 Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de las entidades químicas de la invención está normalmente en el intervalo de 0,01 mg a 1.000 mg, o de 0,1 mg a 250 mg, o de 1 mg a 50 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración.

La dosis total puede administrarse en dosis única o divididas y, a criterio del médico, puede encontrarse fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

40 Procedimientos de síntesis

45 Las entidades químicas de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales adecuados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los ejemplos específicos proporcionados a continuación en el presente documento. Además, al usar los procedimientos descritos en el presente documento, un experto habitual en la materia puede preparar fácilmente entidades químicas adicionales que entren dentro del alcance de la presente invención reivindicada en el presente documento. Sin embargo, no ha de considerarse que las entidades químicas ilustradas en los ejemplos formen el único género considerado como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de las entidades químicas de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estas entidades químicas.

Las entidades químicas de la invención pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquellas descritas anteriormente en el presente documento.

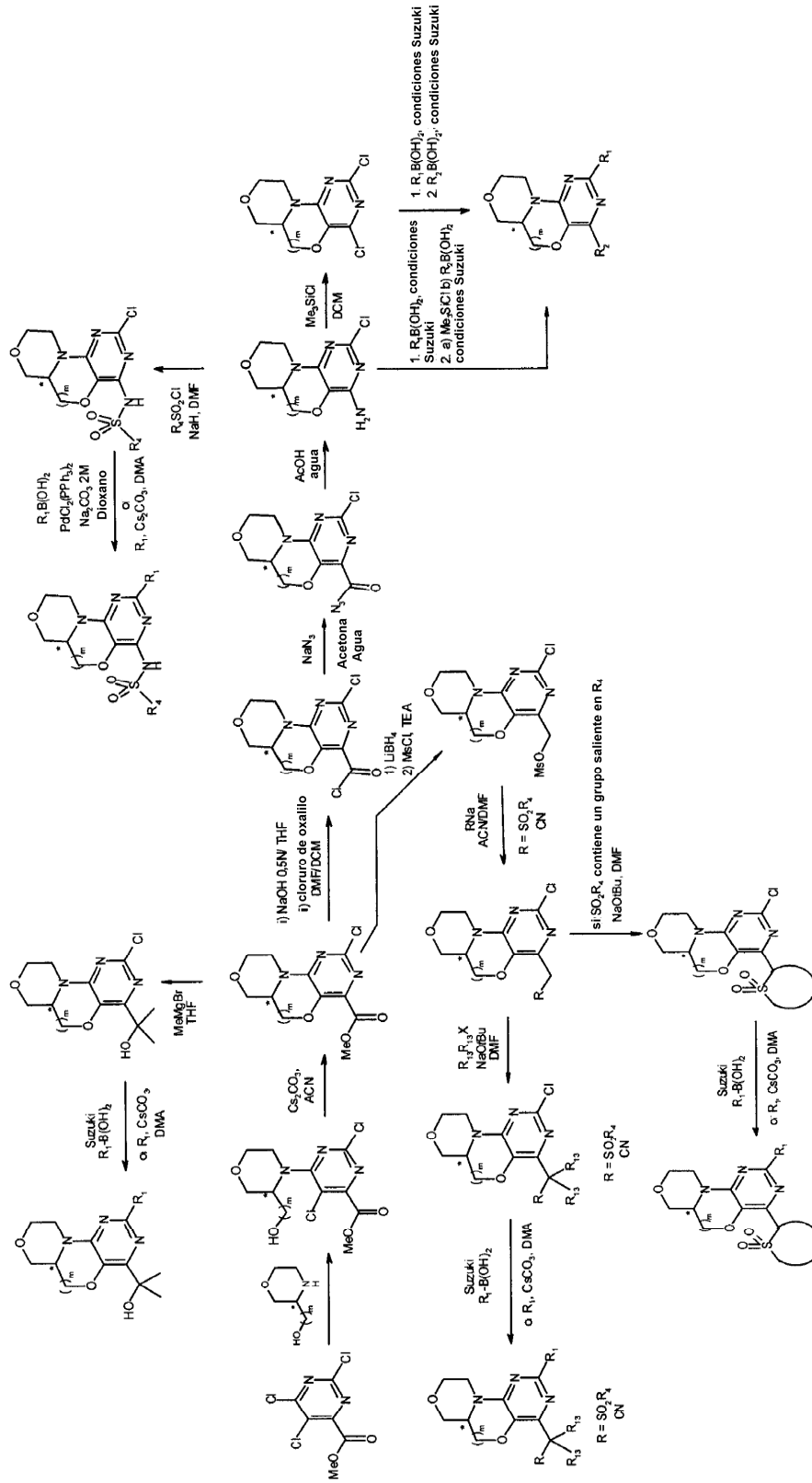
55 Puede resultar necesario proteger los grupos reactivos funcionales (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en productos intermedios usados en la preparación de entidades químicas de la invención para evitar su participación no deseada en una reacción que conduzca a la formación de las entidades químicas. Pueden usarse grupos

5 protectores convencionales, por ejemplo, aquellos descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups
in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4^a Edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector amino común
adecuado para su uso en el presente documento es el *terc*-butoxi carbonilo (Boc), que se retira fácilmente por
tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico, tal como
10 diclorometano. Como alternativa, el grupo protector amino puede ser un grupo benciloxicarbonilo (Z), que puede
retirarse por hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno, o un grupo 9-
fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), que puede retirarse por soluciones de aminas orgánicas secundarias, tales como
dietilamina o piperidina en disolventes orgánicos. Los grupos carboxilo se protegen normalmente como ésteres, tales
como de metilo, etilo, bencilo o *terc*-butilo, que pueden retirarse todos por hidrólisis en presencia de bases, tales
15 como hidróxido de litio o sodio. Los grupos protectores bencilo pueden retirarse también por hidrogenación con un
catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno, mientras que los grupos *terc*-butilo pueden retirarse también con
ácido trifluoroacético. Como alternativa, un grupo protector éster de tricloroetilo se retira con zinc en ácido acético.
Un grupo protector hidroxilo común adecuado para su uso en el presente documento es un éter de metilo; las
condiciones de desprotección comprenden someter a reflujo en HBr acuoso al 48 % durante 1-24 horas, o agitar con
20 tribromuro de borano en diclorometano durante 1-24 horas. Como alternativa, cuando un grupo hidroxilo se protege
como éter de bencilo, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio en
una atmósfera de hidrógeno.

Las entidades químicas según la Fórmula (I) general pueden prepararse usando procedimientos de síntesis
convencionales, por ejemplo, pero sin limitación, las rutas representadas en el Esquema 1.

20

Esquema 1



En el esquema 1, * indica un centro quiral.

Los procedimientos de preparación de otros compuestos según la Fórmula (I) resultarán evidentes para el experto en la materia.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 muestra la inhibición de ATR en células vivas por las entidades químicas Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3 y Ejemplo 11 y el efecto de la cafeína, un inhibidor de ATR.
- La Figura 2(A) muestra el efecto de las entidades químicas Ejemplo 1 y Ejemplo 2, solas o en combinación con hidroxurea (HU), sobre el nivel de RPA unida a cromatina. La Figura 2(B) muestra el efecto de las entidades químicas Ejemplo 3 y Ejemplo 11 sobre el nivel de RPA unida a cromatina.
- 10 La Figura 3(A) muestra el efecto de las entidades químicas Ejemplo 1 y Ejemplo 2, solas o en combinación con HU, sobre la progresión de las células a través del punto de control de G2/M. La Figura 3(B) muestra el efecto de las entidades químicas Ejemplo 3 y Ejemplo 11 sobre la progresión de las células a través de la fase S.
- La Figura 4(A) muestra el efecto de las entidades químicas Ejemplo 1 y Ejemplo 2, solas o en combinación con HU, sobre la formación de focos nucleares de la proteína reparadora de ADN 53BP1. La Figura 4(B) muestra el efecto de las entidades químicas Ejemplo 3 y Ejemplo 11 sobre la formación de focos nucleares de la proteína reparadora de ADN 53BP1.
- 15 La Figura 5 muestra el efecto de la entidad química Ejemplo 11 sobre el perfil farmacocinético.
- La Figura 6 muestra el efecto de la entidad química Ejemplo 3 sobre el perfil farmacocinético.
- La Figura 7 muestra el efecto del Ejemplo 11 sobre el volumen tumoral en ratones inyectados por vía intravenosa con células de linfoma Eµmyc.
- 20 La Figura 8 muestra el efecto del Ejemplo 3 sobre el volumen tumoral en ratones inyectados por vía intravenosa con células de linfoma Eµmyc.

Ejemplos

25 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos de síntesis, caracterización y ensayos biológicos no limitantes, en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

En lo sucesivo en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano, "CHCl₃" significa cloroformo, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "THF" significa tetrahidrofurano, "AcCN" significa acetonitrilo, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMF" significa dimetilformamida, "DME" significa dimetoxietano, "DMA" significa dimetilacetamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "Et₂O" significa éter de dietilo, "Hex" significa hexano, "EtOAc" significa acetato de etilo, "BA/BE" significa ácido borónico/éster, "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio, "Pd(Ph₃P)₂Cl₂" significa diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), "Pd(dppf)Cl₂.DCM" significa dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II), complejo de diclorometano, "CDI" significa carbonildiimidazol, "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "K₂CO₃" significa carbonato de dipotasio, "Na₂CO₃" significa carbonato de disodio, "NaHCO₃" significa bicarbonato de sodio, "NaH" significa hidruro de sodio, "TEA" significa trietilamina, "POCl₃" significa oxiclorigenato de fósforo, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio, "sat." significa saturado, "ac." significa acuoso, "Ar" significa argón, "HPLC" significa cromatografía líquida de alta resolución, "t_R" significa tiempo de retención, "EM" significa espectrometría de masas, "TLC" significa cromatografía de capas finas, "R_f" significa factor de retardo, "g" significa gramo(s), "mmol" significa milimol(s), "eq" significa equivalente(s), "ml" significa mililitro(s), "min" significa minuto(s), "h" significa hora(s), "ta" significa temperatura ambiente.

30

35

40

Caracterización

45 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance II 300 y un espectrómetro Bruker Avance II 700 provisto con una fase inversa de 5 mm QXI 700 S4, unidad de gradiente Z y controlador de temperatura variable.

Las mediciones de HPLC se realizaron usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (binaria) con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna que se especifica en los procedimientos respectivos siguientes. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de EM. El detector de EM estaba configurado con una fuente de ionización por electropulverización o API/APCI. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software ChemStation LC/MSD quad.

50

Procedimiento de HPLC 1 (CL-EM1): La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una Gemini-NX C18 (100 x

2,0 mm; 5 um), Disolvente A: agua con ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %.
Gradiente: 5 % de B hasta 100 % de B en 8 minutos a 50 °C, DAD.

5 *Procedimiento de HPLC 2 (CL-EM2):* La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 um), Disolvente A: agua con ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %.
Gradiente: 50 % de B hasta 100 % de B en 8 minutos a 50 °C, DAD.

Procedimiento de HPLC 3 (CL-EM3): La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 um), Disolvente A: agua con ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %.
Gradiente: 5 % de B hasta 40 % de B en 8 minutos a 50 °C, DAD.

10 *Procedimiento de HPLC 4 (CL-EM4):* La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini C18 (50 x 2 mm, 3 um); Disolvente A: agua con ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %.
Gradiente: 10-95 % de B en 4 minutos a un caudal de 0,5 ml/min seguido de 2 min de 100 % de B a 0,8 ml/min, temperatura controlada a 50 °C, DAD.

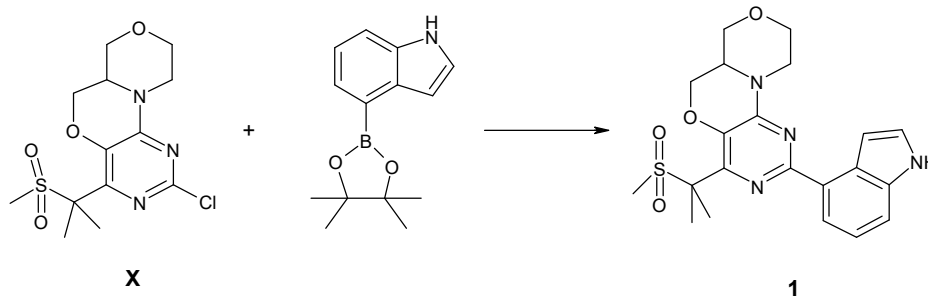
15 *Procedimiento de HPLC 5 (CL-EM5):* La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini C18 (50 x 2 mm, 3 um); Disolvente A: agua con bicarbonato de amonio 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo. Gradiente: 20-100 % de B en 3 minutos a un caudal de 0,5 ml/min seguido de 2 min de 100 % de B a 0,8 ml/min, temperatura controlada a 40 °C, DAD.

Procedimiento de HPLC 6 (CL-EM6): La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 um), Disolvente A: agua con ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %.
Gradiente: 0 % de B hasta 30 % de B en 8 minutos a 50 °C, DAD.

20 "Masa encontrada " se refiere al isótopo más abundante detectado en la HPLC-EM.

Valor óptico: el valor óptico se midió en un Perkin Elmer 241 digital con una celda de 1 dm de longitud.

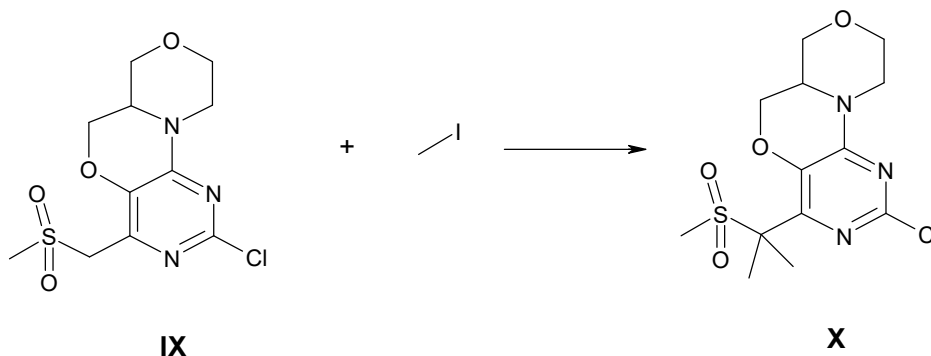
Ejemplo 1



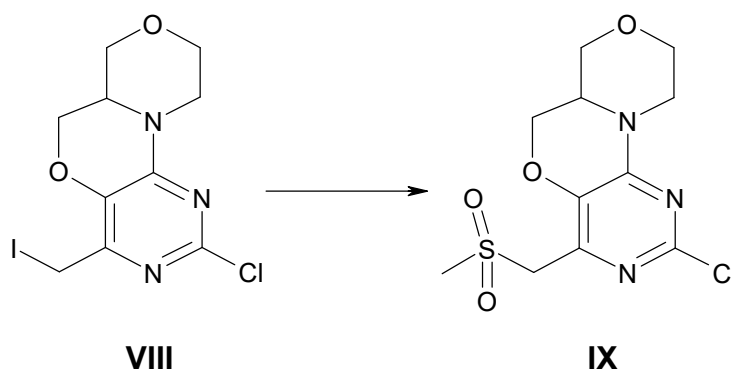
25 Una mezcla de Producto intermedio X (100 mg, 0,30 mmol) con pinacol éster de ácido indol-4-borónico (90 mg, 0,37 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(ii) (40 mg) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,4 ml) en dioxano (2 ml), se calentó en un tubo de alta presión durante 3 h. La mezcla oscura se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó, primero, por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 50 % al 100 % en EtOAc) y, después, con NH₃ 7 M en MeOH/DCM (del 0 % al 10 % en NH₃). El producto requerido se recuperó como sólido de color crema que se trituró varias veces con dietil éter para obtener 12 mg del Ejemplo 1.

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,70 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,19-3,02 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

35 CL-EM1: t_R = 4,88 min, M+1 = 429,0.

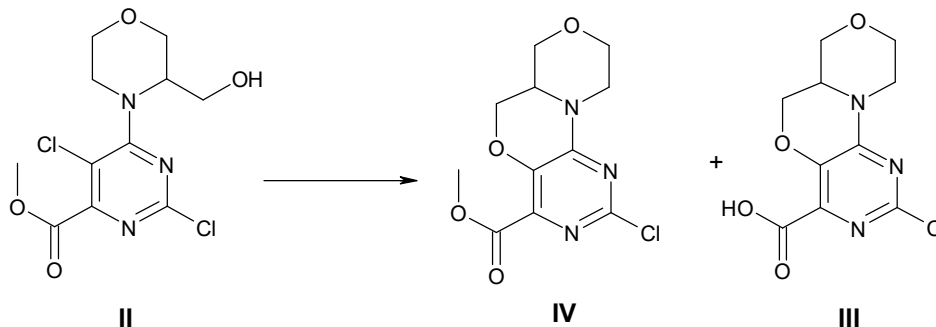
Producto intermedio X

5 A una solución enfriada (-5 °C) de Producto intermedio **IX** (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (35 mg, 0,3 mmol) y Mel (20 µl, 0,3 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se añadieron más terc-butóxido de sodio (35 mg, 0,3 mmol) y Mel (35 µl, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con solución acuosa 1 M de HCl (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo de color amarillo recuperado resultó ser el producto requerido **X** que se usó adicionalmente sin purificación adicional (75 mg).

10 **Producto intermedio IX**

15 Una mezcla de Producto intermedio **VIII** (800 mg, 2,1 mmol) y metanosulfinato de sodio (200 mg, 3,8 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de solución acuosa 1 M de Na₂SO₃. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dejando el producto requerido como sólido de color crema, el Producto intermedio **IX** (550 mg).

20 El Producto intermedio **IX** también puede sintetizarse directamente a partir del Producto intermedio **VI** y **VII**. Una mezcla de **VI** y **VII** (400 mg) con metanosulfinato de sodio (150 mg, 1,4 mmol) en AcCN/DMF (10 ml, 4:1) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ ac. saturado y se extrajo tres veces con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El sólido de color crema, el Producto intermedio **IX** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional, 320 mg.

Producto intermedio III, IV

5 A una solución de Producto intermedio II (1,860 g, 5,7 mmol) en THF (280 ml) se añadió en un recipiente NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 276 mg). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 h, se añadió más NaH (60 mg) continuando el calentamiento durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se inactivó mediante la adición de agua/hielo y se retiraron parcialmente los disolventes en el evaporador rotatorio. La mezcla se diluyó con algo de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

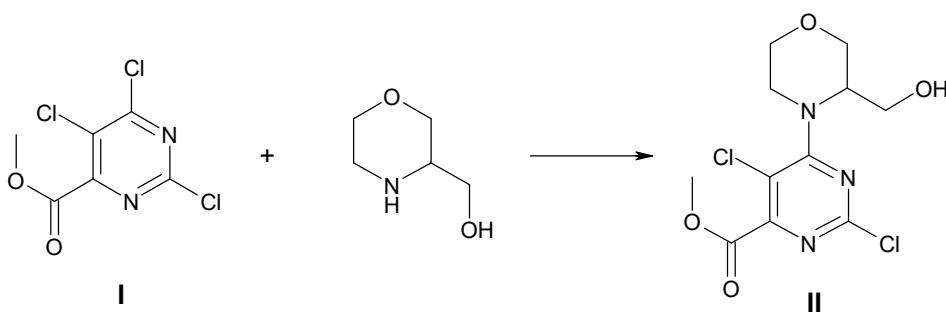
10 El producto bruto se trituró con MeOH, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 25 % al 100 % en EtOAc), pero se recuperó una cantidad muy pequeña del producto requerido IV (30 mg).

La capa acuosa se acidificó y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color blanco, que resultó ser el Producto intermedio III (1,2 g).

15 A una suspensión del Producto intermedio III (500 mg) en MeOH (25 ml) se añadió una solución de (trimetilsilil)diazometano 2 M en THF (3 ml). Las mezclas resultantes se agitaron a ta durante 3 h, y se añadió más trimetilsilildiazometano 2 M en THF (2,5 ml). La agitación a ta continuó durante 5 h. Las reacciones se inactivaron mediante la adición de agua, se combinaron y se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dejando el producto requerido como Producto intermedio IV, sólido de color crema claro (740 mg, 70 %).

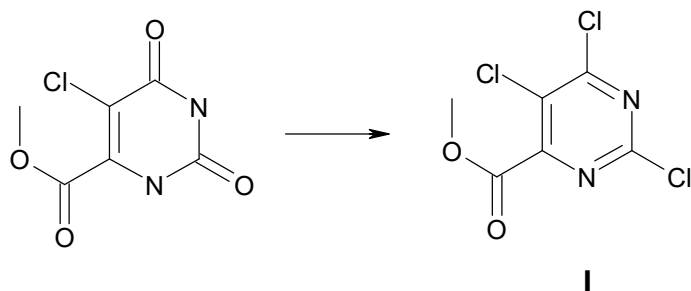
20

El Producto intermedio IV puede sintetizarse también a partir del Producto intermedio II usando carbonato de cesio como base en AcCN con calentamiento hasta completar la reacción.

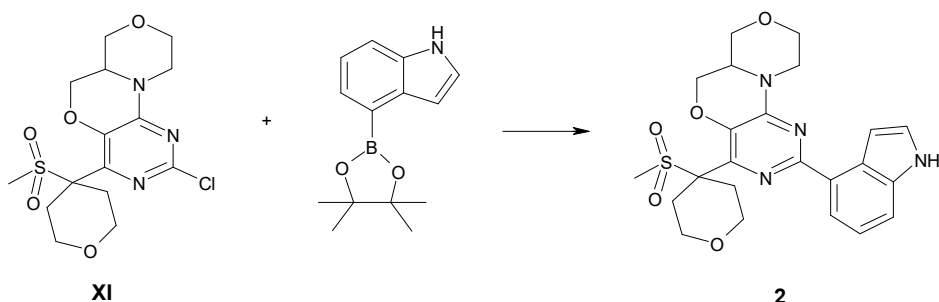
Producto intermedio II

25 Una mezcla de I (1,5 g, 6,2 mmol) y (rac) 3-hidroximetilmorfolina (875 mg, 7,4 mmol) con DIPEA (1,6 ml, 9,3 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a 75 °C durante 1 h 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo oleoso se volvió a disolver en DCM (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto requerido, el Producto intermedio II (1,860 g, 93 %) se usó adicionalmente sin purificación adicional.

30

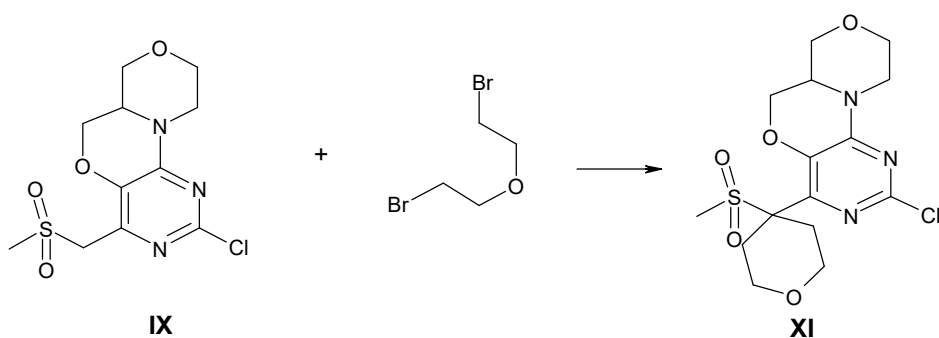
Producto intermedio I

5 Se añadió oxiclورو de fósforo (150 ml) gota a gota a 5-cloro-2,6-dioxo-3h-pirimidin-4-carboxilato de metilo (5 g, 24 mmol) usando un embudo de presión con compensación durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió *N,N*-dietilanilina (5 ml, 32 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de color marrón se enfrió hasta ta y se retiró el exceso de POCl_3 a presión reducida. El residuo oleoso se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El sólido de color marrón se trituró con ciclohexano, dejando un sólido de color marrón-rosa, como Producto intermedio I (4 g, 78 %).

Ejemplo 2

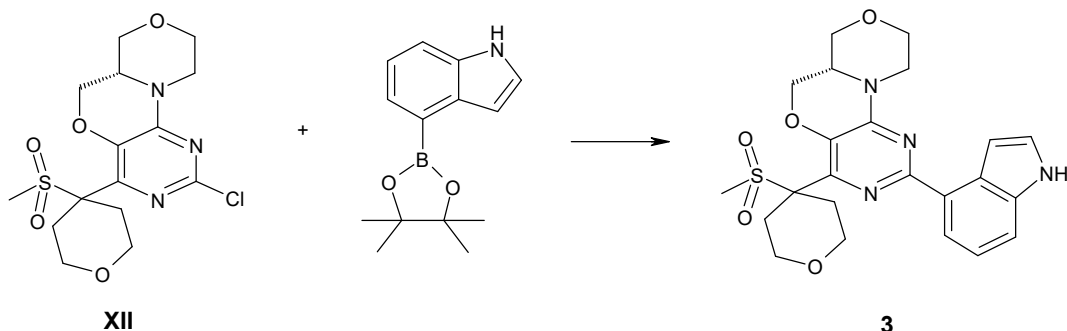
El Ejemplo 2 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al Ejemplo 1 mediante el acoplamiento del Producto intermedio **XI** con pinacol éster de ácido indol-4-borónico.

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,24 – 7,03 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 10,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 5H), 3,52 – 3,58 (m, 1H), 3,31 – 3,02 (m, 6H), 2,89 (s, 3 H) 2,10– 2,02 (m, 2H).
CL-EM1: $t_R = 4,54$ min, $M+1 = 471,0$

Producto intermedio XI

20 A una solución enfriada (0 °C) del Producto intermedio **IX** (75 mg, mmol) en DMF (3 ml) con bis(2-bromoetil) éter (75 μl , mmol) se añadió $^t\text{BuONa}$ (55 mg) en un recipiente. La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h. Se añadió más $^t\text{BuONa}$ (25 mg) agitando a ta durante 22 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto, el Producto intermedio **XI** (100 mg) se usó adicionalmente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25

Ejemplo 3

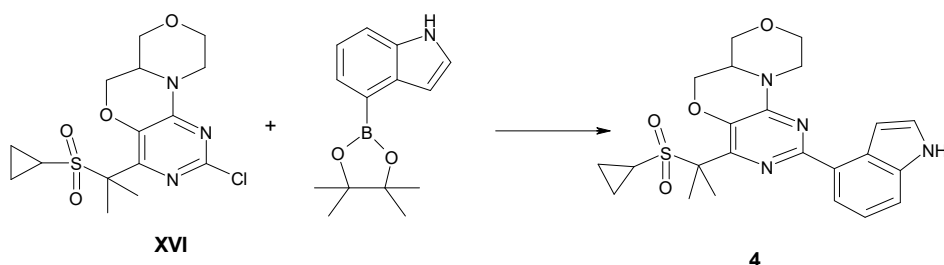
El Ejemplo 3 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 1 mediante el acoplamiento del Producto intermedio **XII** con pinacol éster de ácido indol-4-borónico.

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,14 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (bs, 1H), 7,23 (bs, 1H), 7,16 (d, t = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,62 (m, 5H), 3,51 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,23 – 3,05 (m, 5H), 2,79 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H).

CL-EM1: t_R = 4,55 min, M+1 = 471,0.
 $[\alpha]_D^{25}$ = +40 (c 0,273, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1).

10 Producto intermedio XII

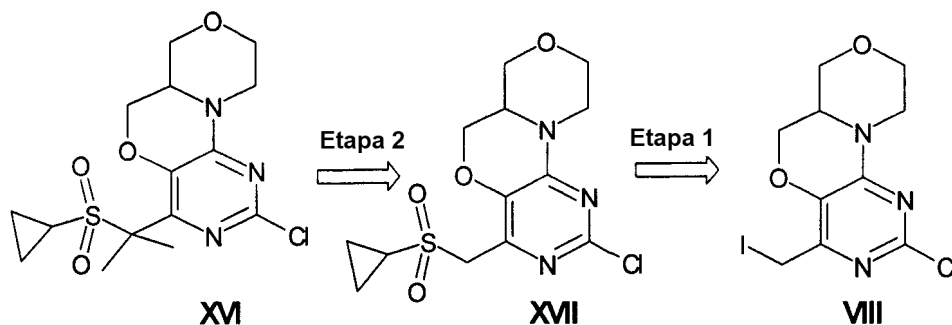
El Producto intermedio **XII** se sintetizó siguiendo un protocolo de síntesis similar al usado para la síntesis del Producto intermedio **XI**, pero usando en la Etapa 1, clorhidrato de 3(R)-hidroximetilmorfolina. Producto intermedio **XIV**, $[\alpha]_D^{25}$ = +29 (c 0,52, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1).

Ejemplo 4

15 El Ejemplo 4 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 1 mediante el acoplamiento del Producto intermedio **XVI** con pinacol éster de ácido indol-4-borónico.

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,12 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,92 – 3,74 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,21 – 2,96 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 0,92 – 0,67 (m, 4H).

CL-EM1: t_R = 5,18 min, M+1 = 455,0.

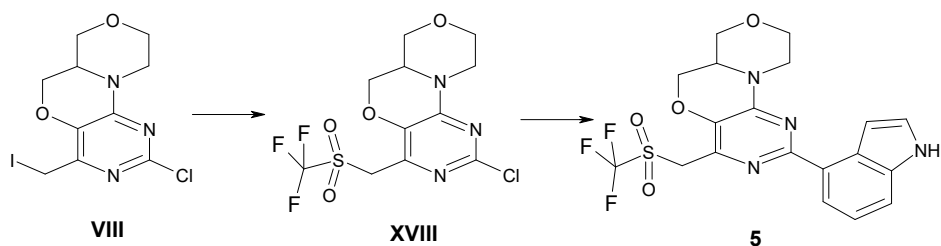
Producto intermedio XVI

25 El Producto intermedio **XVI** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Producto intermedio **X** por reacción de alquilación con yoduro de metilo del Producto intermedio **XVII**.

El Producto intermedio **XVII** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Producto intermedio **IX** por

reacción de **VIII** con ciclopropanosulfinato de sodio.

Ejemplo 5



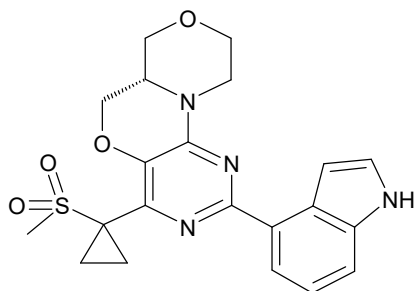
El Compuesto **5** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Producto **1** mediante el acoplamiento del Producto intermedio **XVIII** con pinacol éster de ácido indol-4-borónico.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,58 – 4,35 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,27 – 3,02 (m, 2H).

CL-EM1: $t_R = 5,29$ min, $M+1 = 455,0$

10 El Producto intermedio **XVIII** se preparó por reacción del Producto intermedio **VIII** con trifluorometanosulfinato de sodio en DMF a 80°C durante 2 h.

Ejemplo 6

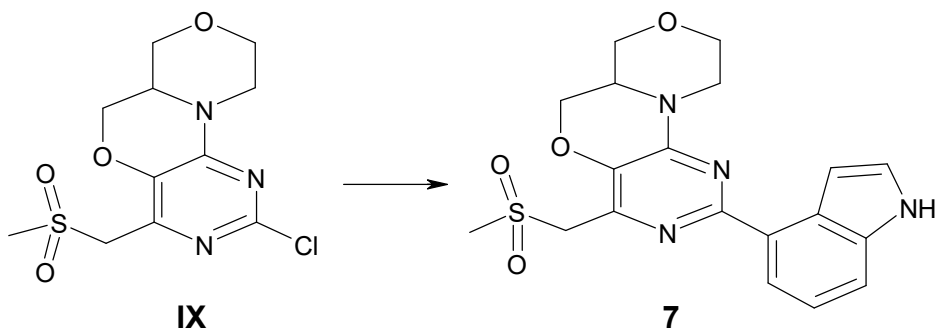


El Ejemplo **6** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo **27**, usando como precursor 3(R)-hidroximetilmorfolina.

CL-EM1: $t_R = 4,77$ min, $M+1 = 427,1$.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,21 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

20 Ejemplo 7

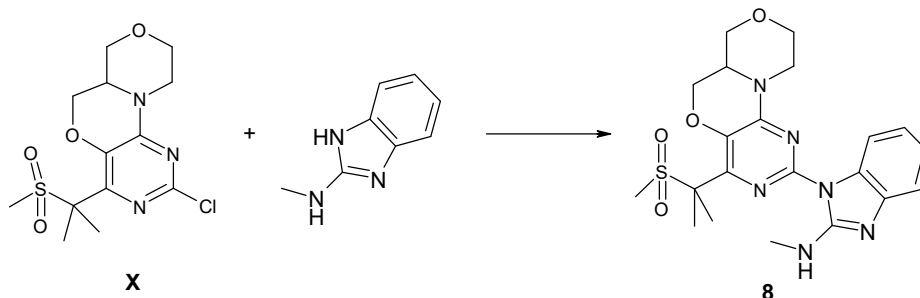


El Ejemplo **7** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo **1** mediante el acoplamiento del Producto intermedio **IX** con pinacol éster de ácido indol-4-borónico.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,64 – 4,31 (m, 4 H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 4,02 – 3,84 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,57 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,13 – 3,03 (m, 1H).

CL-EM1: $t_R = 3,64$ min, $M+1 = 401,2$

Ejemplo 8



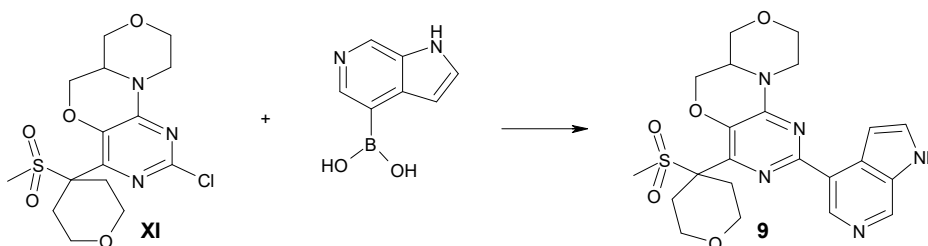
Una mezcla de Producto intermedio **X** (50 mg, 0,14 mmol) y *N*-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-amina (45 mg, 0,28 mmol) con Cs_2CO_3 (140 mg, 0,43 mmol) en DMA (2 ml) se calentó en un tubo de alta presión durante 7 días. La mezcla se enfrió hasta ta, se filtró y se concentró al vacío. El residuo oleoso se volvió a disolver en EtOAc (25 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío.

El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 50 % al 100 % en EtOAc). El Ejemplo **8** se recuperó limpio, (10 mg, 15 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,15 – 3,77 (m, 4H), 3,57 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

CL-EM1: $t_R = 3,03$ min, $M+1 = 459,0$.

Ejemplo 9

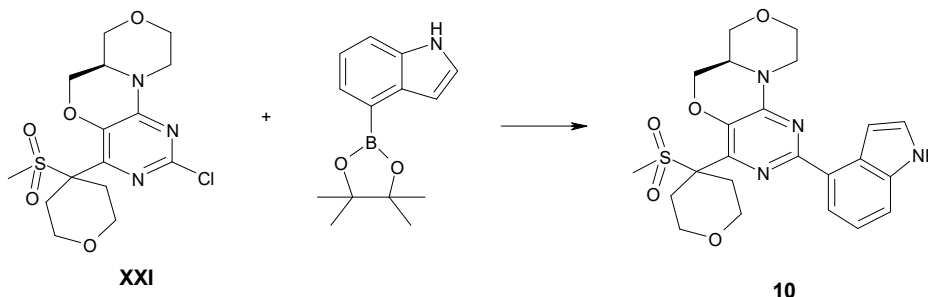


El Ejemplo **9** (sal de formiato) se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo **1** mediante el acoplamiento del Producto intermedio **XI** con ácido B-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-ilborónico (cas1312368-90-3).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H, HCOOH), 7,62 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 4,09-3,53 (m, 7H), 3,33-3,15 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,18-1,95 (m, 2H).

CL-EM1: $t_R = 2,36$ min, $M+1 = 472,1$

Ejemplo 10



El Ejemplo **10** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo **1** mediante el acoplamiento del Producto intermedio **XXI** con pinacol éster de ácido indol-4-borónico.

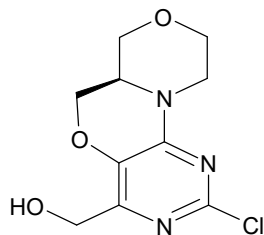
El Producto intermedio **XXI** se sintetizó siguiendo un protocolo de síntesis similar al usado para la síntesis del Producto intermedio **XII**, pero usando en la Etapa 1, 3(*S*)-hidroximetilmorfolina.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,21 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 10,7, 3,1$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,99 – 3,68 (m, 5H), 3,58 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,30 – 3,07 (m, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,23 – 2,04 (m, 2H).

CL-EM1: $t_R = 4,58$ min, $M+1 = 471,3$.

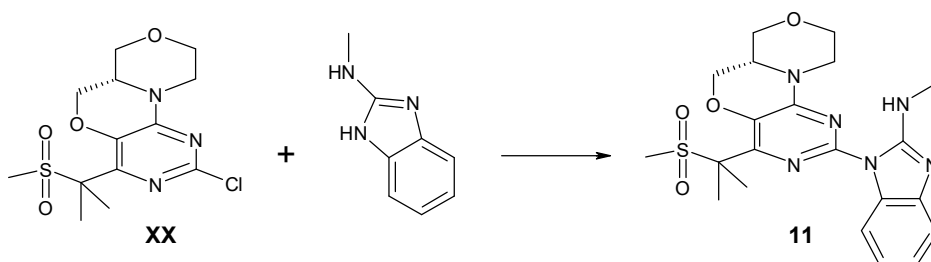
$[\alpha]_D = -36$ (c 0,32, CHCl₃/MeOH 9:1)

Valor óptico de uno de los precursores en la síntesis:



$[\alpha]_D = -28$ (c 0,43, CHCl₃/MeOH 9:1).

5 **Ejemplo 11**



El Ejemplo 11 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 8 a partir del Producto intermedio **XX** en DMF.

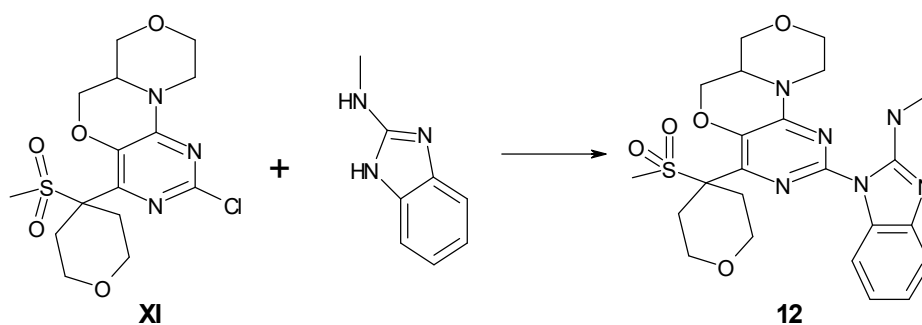
10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,15 – 3,77 (m, 4H), 3,57 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

CL-EM1: t_R = 2,95 min, M+1 = 459,1.

$[\alpha]_D = +49$ (c 0,233, CHCl₃/MeOH 9:1).

15 El Producto intermedio **XX** se sintetizó siguiendo las rutas de síntesis descritas en el presente documento y usando como precursor clorhidrato de 3(R)-hidroximetilmorfolina.

Ejemplo 12

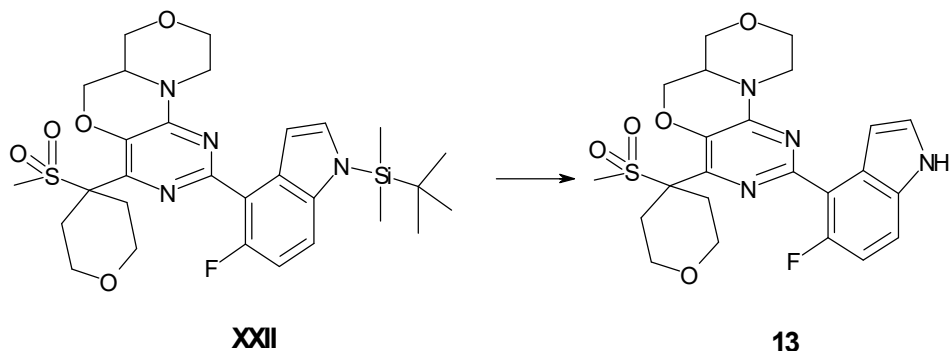


El Ejemplo 12 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 8 a partir del Producto intermedio **XI** en una mezcla de AcCN y DMF.

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 2H), 4,07 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00 – 3,76 (m, 5H), 3,59 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,32-3,20 (m, 6H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 2H).

CL-EM1: t_R = 2,82 min, M+1 = 501,1.

Ejemplo 13



El Producto intermedio **XXII** (80 mg) en THF (3 ml) se trató con TBAF (2 ml; 2 mmol; 1 M en THF). Después de agitar durante 1 hora a ta, se finalizó la reacción. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía automática en EtOAc/ciclohexano (del 50 % al 75 % en EtOAc). El Ejemplo **13** se recuperó como un sólido de color blanco, (7 mg).

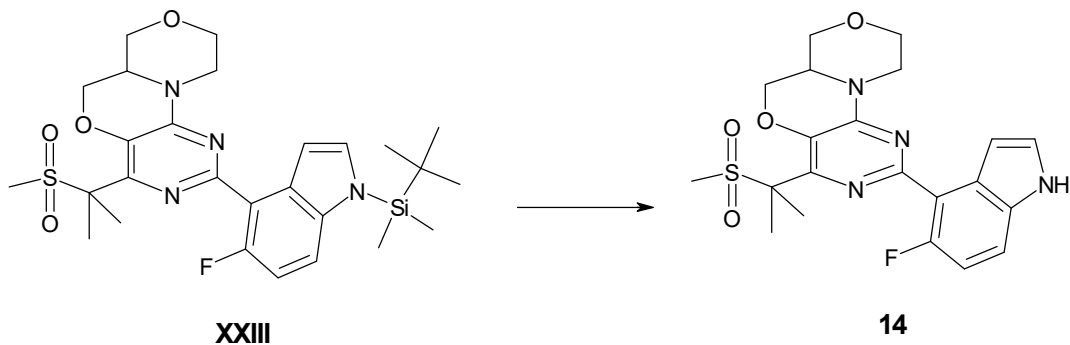
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (s, 1H), 7,56 – 7,30 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 11,3, 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,55 – 4,31 (m, 2H), 4,05 – 3,74 (m, 6H), 3,53 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,27 – 3,00 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,18 – 1,94 (m, 3H).

CL-EM1: t_R = 4,51 min, M+1 = 489,0.

Producto intermedio **XXII**

Una mezcla de Producto intermedio **XI** (50 mg), ácido [1-(*tert*-butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1*H*-indol-4-il]borónico (45 mg, 0,15 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg), solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,250 ml), en dioxano (1 ml) se calentó en un tubo de alta presión durante 2 h. La mezcla oscura se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite aclarando con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en SiO₂ eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 25 % al 75 % en EtOAc). El compuesto requerido **XXII** se recuperó como sólido de color blanco, (80 mg).

Ejemplo 14

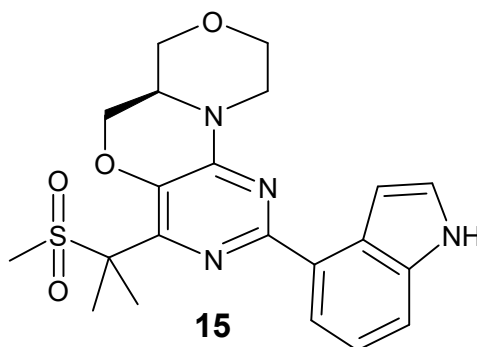


El Ejemplo **14** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo **13**.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,30 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 11,4, 9,0, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,54 – 4,43 (m, 2H), 4,09 – 3,78 (m, 4H), 3,58 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,13 (dt, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

CL-EM1: t_R = 4,71 min, M+1 = 447,0.

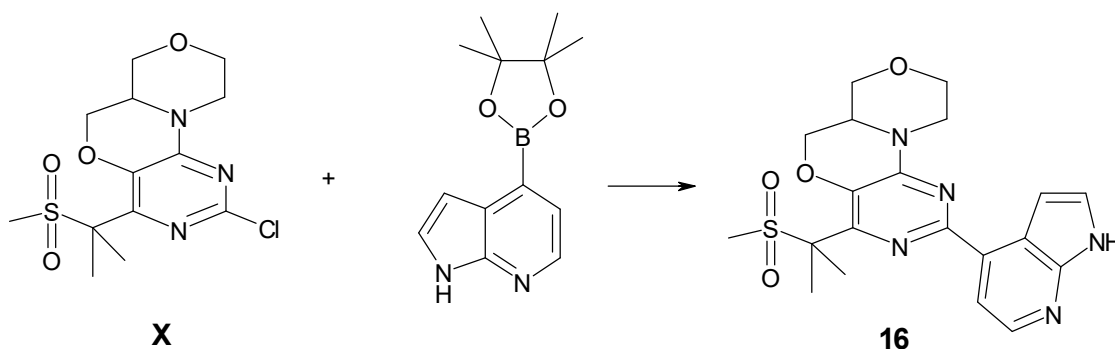
El Producto intermedio **XXIII** se sintetizó por reacción de acoplamiento de **X** con ácido [1-(*tert*-butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1*H*-indol-4-il]borónico usando el mismo protocolo que el usado para el Producto intermedio **XXII**.

Ejemplo 15

El Ejemplo **15** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo **1**, usando como precursor 3(S)-hidroximetilmorfolina.

5 CL-EM1: $t_R = 4,8$ min, $M+1 = 429,0$.

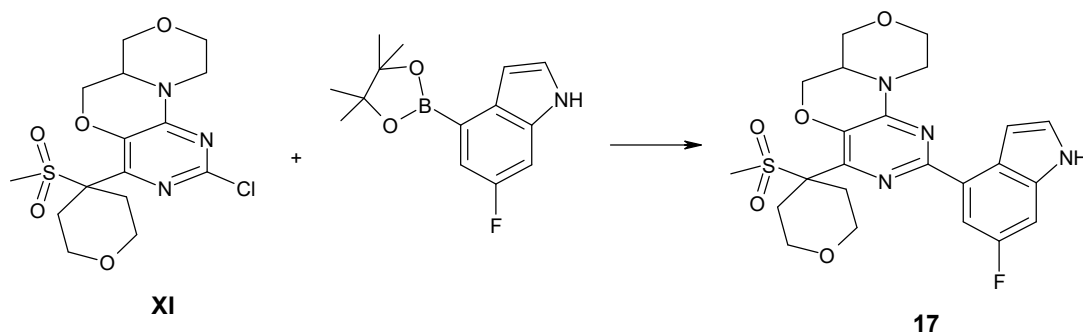
RMN de 1H (300 MHz, DMSO) δ 11,13 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (bs, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 10,9, 3,3$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,49 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,23 – 3,00 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

10 **Ejemplo 16**

Una mezcla de Producto intermedio **X** (40 mg, 0,115 mmol), con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (34 mg, 0,138 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (12 mg, 0,017 mmol) y solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (0,23 ml) en dioxano (1,2 ml) se calentó a reflujo en un tubo de alta presión durante 4 h. La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta ta y se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite, aclarando con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 20 % al 50 % en EtOAc). El Ejemplo **16** se recuperó como sólido de color crema (31 mg).

15 CL-EM1 $t_R = 3,606$, EM: 430,0 $[M+H]^+$

20 RMN de 1H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 3,3, 1,9$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 10,9, 3,4$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,97 – 3,73 (m, 3H), 3,57 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

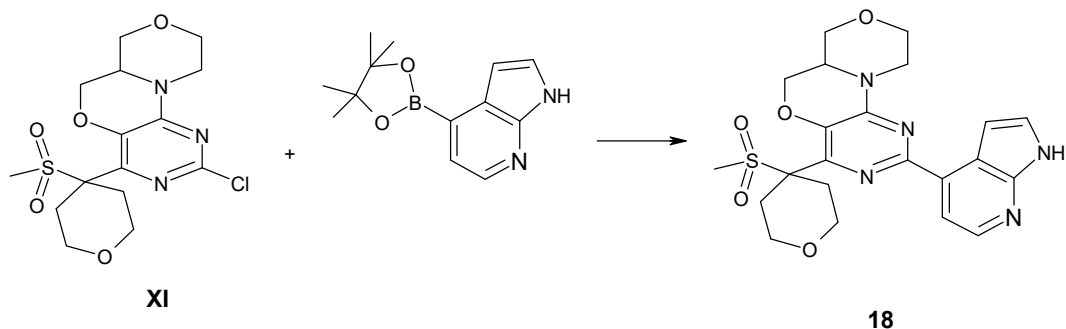
Ejemplo 17

El Ejemplo 17 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 1 mediante el acoplamiento del Producto intermedio XI con pinacol éster de ácido indol 6-fluoro-4-borónico.

CL-EM1 t_R = 4,78 min, EM: 489,5 [M+H]⁺

5 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,22 (s, 1H), 7,65 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 4,54 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,95 – 3,78 (m, 4H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 3,51 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,22 – 3,03 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 18

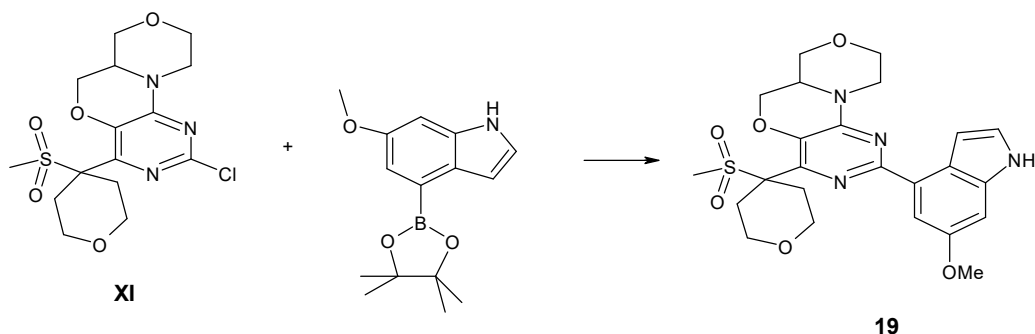


El Ejemplo 18 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 1 mediante el acoplamiento del Producto intermedio XI con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

CL-EM1 t_R = 3,42 min, EM: 472,5 [M+H]⁺

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,62 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,02 – 3,76 (m, 5H), 3,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,11 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,23 – 2,07 (m, 2H).

15 Ejemplo 19

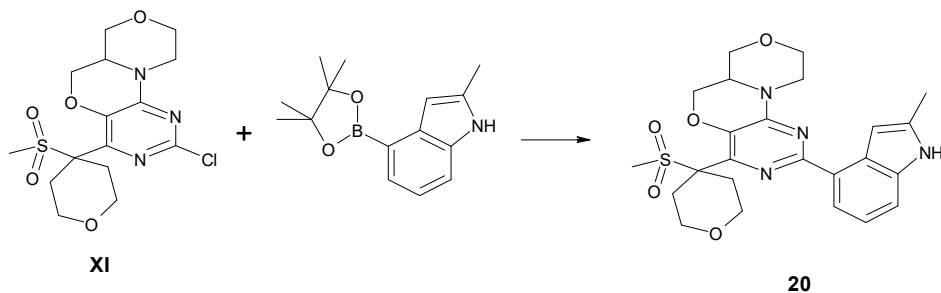


El Ejemplo 19 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 1 mediante el acoplamiento del Producto intermedio XI con 6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol, CAS: 955979-12-1.

CL-EM1 t_R = 4,53 min, EM: 501,6 [M+H]⁺

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,79 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,23 – 3,05 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 20

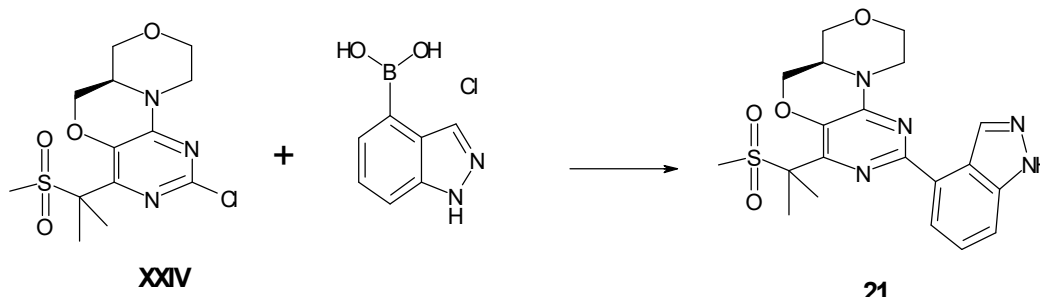


25 El Ejemplo 20 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 1 mediante el acoplamiento del Producto intermedio XI con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol CAS:955979-22-3.

CL-EM1 t_R = 4,77 min EM: 485,6 [M+H]⁺

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 10,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,02 – 3,70 (m, 5H), 3,58 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,31 – 3,08 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 2H).

Ejemplo 21



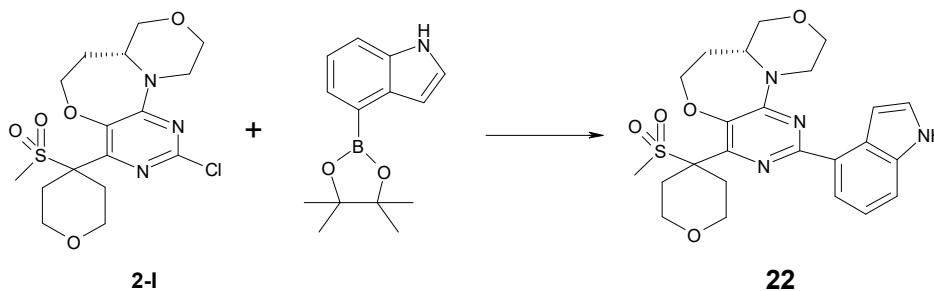
5

El Ejemplo 21 se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo 15 mediante el acoplamiento del Producto intermedio XXIV con clorhidrato de ácido indazol-4-borónico.

CL-EM1: $t_R = 5,169$ min, $M+1 = 430,10$.

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 13,18 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 10,9, 3,3$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 3,99 – 3,71 (m, 3H), 3,77 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

Ejemplo 22

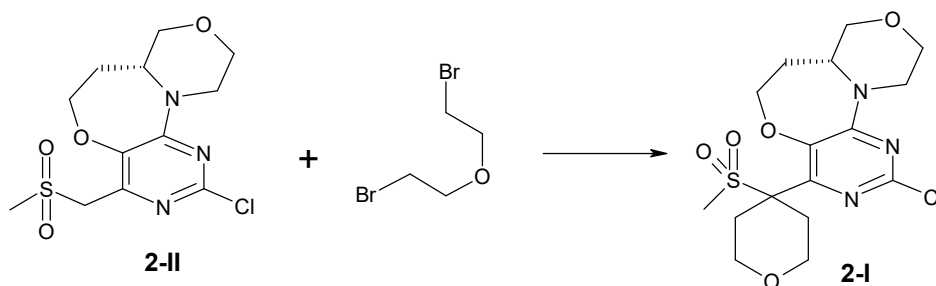


15 Una mezcla de Producto intermedio 2-I (80 mg), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (60 mg, 0,25 mmol), con $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (25 mg) y una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (0,4 ml, 0,8 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó en un tubo de alta presión a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción oscura se filtró a través de una almohadilla de Celite aclarando con DCM. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II, 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 25 % al 100 % en EtOAc). El producto requerido se recuperó como sólido de color blanco como Compuesto 22 (8 mg).

20 CLEM1, $t_R = 4,75$ min, EM: 485,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,11 – 3,70 (m, 8H), 3,53 – 3,46 (m, 1H), 3,30 – 3,09 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,24 – 1,93 (m, 4H).

$[\alpha]_D^{25} = -15$ (c 0,204, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) con un exceso enantiomérico del 60 % aproximadamente.

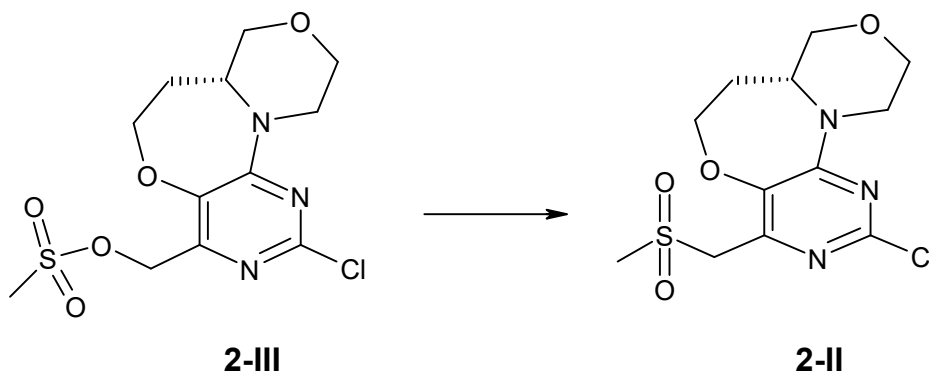
25 Producto intermedio 2-I



A una mezcla enfriada del Producto intermedio 2-II (80 mg) con bis(2-bromoetil) éter (75 μl , 0,6 mmol) en DMF (4 ml) se añadió en un recipiente terc-butóxido de sodio (70 mg, 0,7 mmol). La mezcla de color marrón oscuro se agitó a esta temperatura durante 30 min y a ta durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió más terc-butóxido (30 mg) a

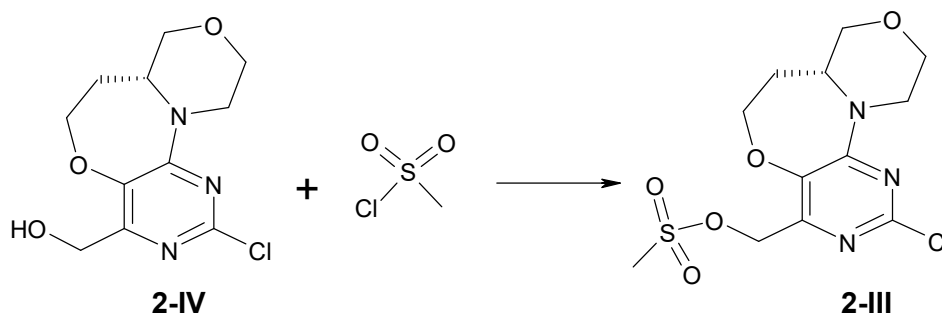
la mezcla que continuó la agitación durante 2 horas más. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto requerido se recuperó como sólido de color crema-amarillo del Producto **2-I** deseado (80 mg).

5 **Producto intermedio 2-II**



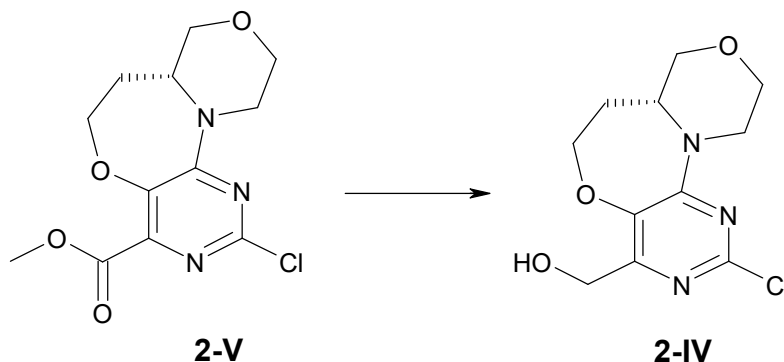
Una mezcla de Producto intermedio **2-III** (210 mg) y metanosulfonato de sodio (0,90 mg, 0,89 mmol) en AcCN:DMF (4:1, 2,5 ml) se calentó en un tubo de alta presión a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se inactivó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso 1 M y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo intermedio **2-II** (165 mg) se usó adicionalmente en la etapa siguiente.

Producto intermedio 2-III



A una mezcla de Producto intermedio **2-IV** (190 mg) en DCM (10 ml) con TEA (0,150 ml, 1,0 mmol) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (70 μl , 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h 30 hasta que se consumió el material de partida. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El sólido cristalino de color crema naranja, el Producto intermedio **2-III** (210 mg) se usó adicionalmente sin purificación adicional.

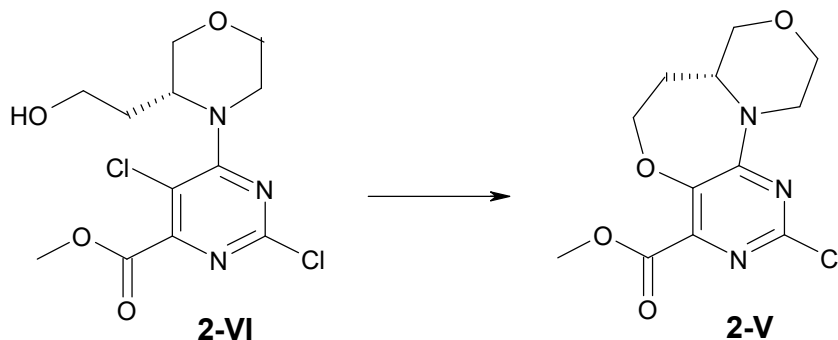
20 **Producto intermedio 3-IV**



A una solución enfriada del Producto intermedio **2-V** (0,275 g) en THF (8 ml) se añadió una solución 2 M de LiBH_4 en THF (0,6 ml, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante 2 h. La reacción se

inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto, el Producto intermedio **2-IV**, se recuperó como un sólido de color crema-naranja (190 mg) y se usó adicionalmente sin purificación adicional.

Producto intermedio 3-V

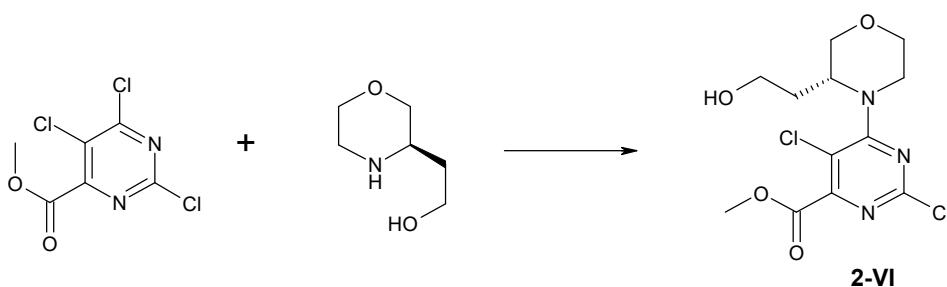


5

Una mezcla de Producto intermedio **2-VI** (869 mg) con Cs₂CO₃ (2,6 mg, 8,1 mmol) en AcCN (120 ml) se calentó a reflujo (85 °C) durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta ta y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con HCl 1 M acuoso (3 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, dejando un sólido de color naranja claro como Producto intermedio **2-V** (275 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

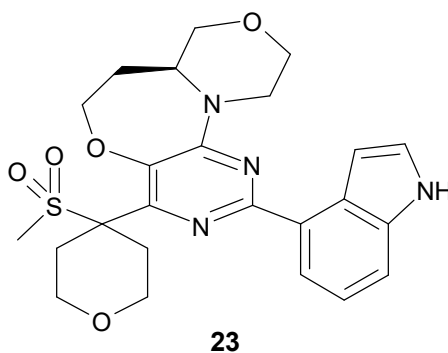
Producto intermedio 2-VI



Una mezcla de 2,5,6-tricloro-4-pirimidincarboxilato de metilo (700 mg, 2,8 mmol) con clorhidrato de (*R*)-2-(morfolin-3-il)etanol (600 mg, 3,5 mmol, 60 % de exceso enantiomérico (ee)) en EtOH (10 ml) y DIPEA (1,5 ml; 8,6 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de color amarillo claro se enfrió hasta ta y los disolventes se retiraron al vacío. El aceite de color amarillo claro recuperado se volvió a disolver en DCM (60 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, dejando el producto requerido como aceite de color amarillo claro, el Producto intermedio **2-VI** (860 mg), que se usó adicionalmente sin purificación adicional.

15

20 Ejemplo 23



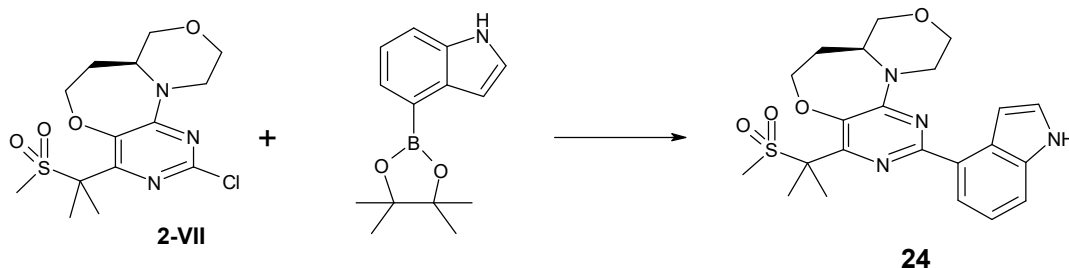
El Ejemplo **23** se sintetizó siguiendo el mismo esquema de síntesis que el usado para el Compuesto **2-1**, pero usando clorhidrato de (*S*)-2-(morfolin-3-il)etanol (60 % de ee) como material de partida en la Etapa 1.

CLEM1, $t_R = 4,71$ min, EM: 485,2 [M+H]⁺

25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 – 3,70 (m, 8H), 3,50 (dd, J = 11,3, 7,0 Hz, 1H), 3,30 – 3,11

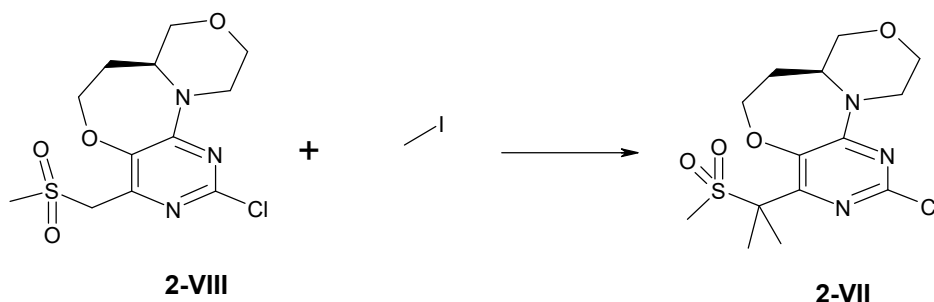
(m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,24 – 1,93 (m, 4H).
 $[\alpha]_D^{25} = +8$ (c 0,227, CHCl₃/MeOH 9:1) con un exceso enantiomérico del 60 % aproximadamente.

Ejemplo 24



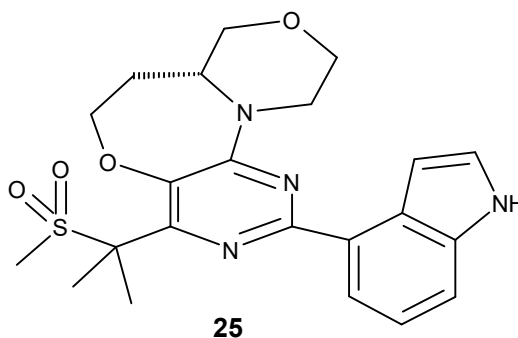
- 5 Una mezcla de Producto intermedio **2-VII** (50 mg), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (40 mg, 0,16 mmol), con PdCl₂(dppf) (15 mg) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,3 ml, 0,6 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó en un tubo de alta presión a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta ta, se filtró a través de una almohadilla de Celite aclarando con DCM y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 50 % al 100 % en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se recuperó como sólido de color crema que se trituró dos veces con dietil éter y se secó al vacío para obtener el producto deseado Ejemplo **24** como un sólido de color blanco (6 mg).
 10 CLEM1, $t_R = 5,01$ min, EM: 443,2 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,16 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,79 – 3,66 (m, 3H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 3,37 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,08 – 1,89 (m, 2H), 1,84 (s, 6H).
 15 $[\alpha]_D^{25} = +6$ (c 0,215, CHCl₃/MeOH 9:1) con un exceso enantiomérico del 60 % aproximadamente.

Producto intermedio 2-VII

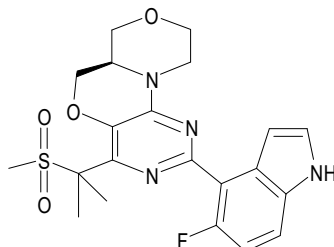
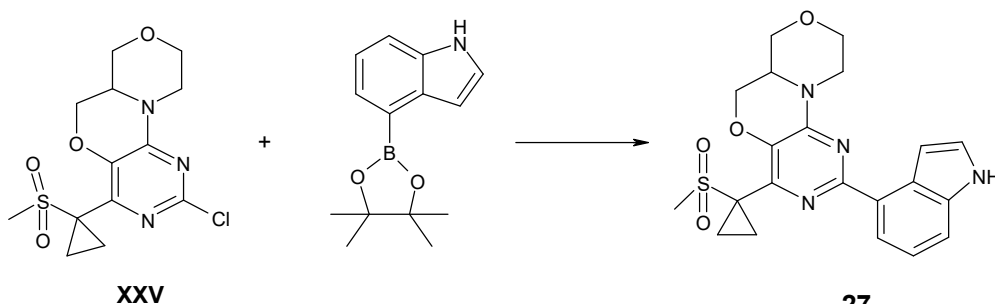
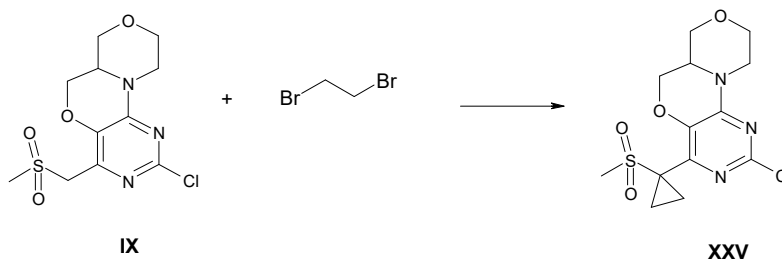


- 20 A una solución enfriada (0 °C) de **2-VIII** (80 mg) en DMF (2 ml) se añadió, primero, *tert*-butóxido de sodio (25 mg, 0,25 mmol) y, después de 5 min de agitación, yodometano (16 μ l, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y se llevó a cabo una segunda adición de *tert*-butóxido de sodio (25 mg, 0,25 mmol) y yodometano (16 μ l, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. El producto bruto,
 25 el Producto intermedio **2-VII** (50 mg) se usó adicionalmente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 25

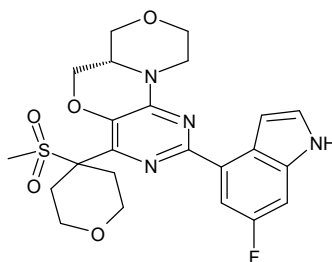


Se repitió el protocolo de síntesis usado para el Ejemplo **24** usando el Producto intermedio **XLI** para obtener el

Ejemplo 25.CLEM1, $t_R = 4,99$ min, EM: 443,2 [M+H]⁺RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,23 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 3H), 3,69 – 3,56 (m, 1H), 3,44 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 6H).[α]_D = -6 (c 0,317, CHCl₃/MeOH 9:1) con un exceso enantiomérico del 60 % aproximadamente.**Ejemplo 26****26**El Ejemplo **26** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo **14**, usando como precursor 3(S)-hidroximetilmorfolina.CL-EM1: $t_R = 4,77$ min, EM: = 447,1 [M+H]⁺RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,23 (s, 1H), 7,51 – 7,34 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 11,2, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,02 – 3,63 (m, 4H), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 3,09 – 2,91 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).**Ejemplo 27****XXV****27**Una mezcla de Producto intermedio **XXV** (15 mg, 0,043 mmol) con pinacol éster de ácido indol-4-borónico (13 mg, 0,052 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(ii) (6 mg, 0,009 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,1 ml) en dioxano (0,5 ml), se calentó en un tubo de alta presión durante 3 h. La mezcla oscura se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó, primero, por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 50 % al 100 % en EtOAc) para obtener 3 mg de producto final, el Ejemplo **27**.CL-EM1: $t_R = 4,08$ min M+1 = 427,1.RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,21-3,01 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,64 (bs, 2H), 1,35 (bs, 2H).**Producto intermedio XXV****IX****XXV**

- 5 Se añadió NaOH acuoso recién preparado (4 N) (0,547 ml) a una solución de Producto intermedio **IX** (70 mg, 0,219 mmol), dibromoetano (0,038 ml, 0,438 mmol) y TBAB (14 mg, 0,044 mmol) en tolueno (3 ml). La mezcla se agitó a 80 °C en un tubo de microondas durante 2 horas y a 110 °C (baño de arena) en un tubo de microondas durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó, primero, por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 20 % al 80 % en EtOAc) para obtener 15 mg del Producto intermedio **XXV** requerido.

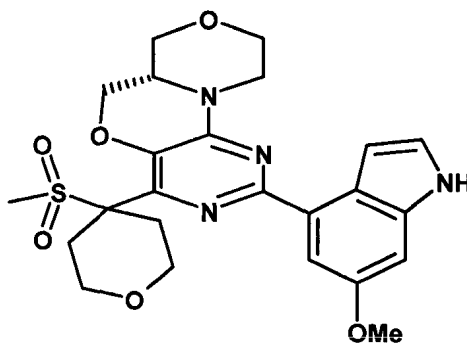
Ejemplo 28



28

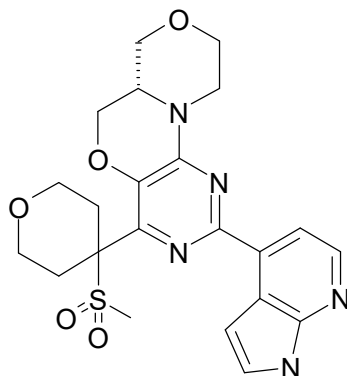
- 10 El Ejemplo **28** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo **17**, usando como precursor 3(*R*)-hidroximetilmorfolina.
 CL-EM1 $t_R = 4,76$ min, EM: 489,1 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,22 (s, 1H), 7,65 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 4,54 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,95 – 3,78 (m, 4H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 3,51 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,22 – 3,03 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 2H).
- 15

Ejemplo 29



- El Ejemplo **29** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo **19**, usando como precursor 3(*R*)-hidroximetilmorfolina.
 CL-EM1, $t_R = 4,5$ min. EM: 501 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,01 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 4,00 – 3,83 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (td, J = 11,7, 1,9 Hz, 1H), 3,30 – 3,09 (m, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 2H).
- 20

Ejemplo 30



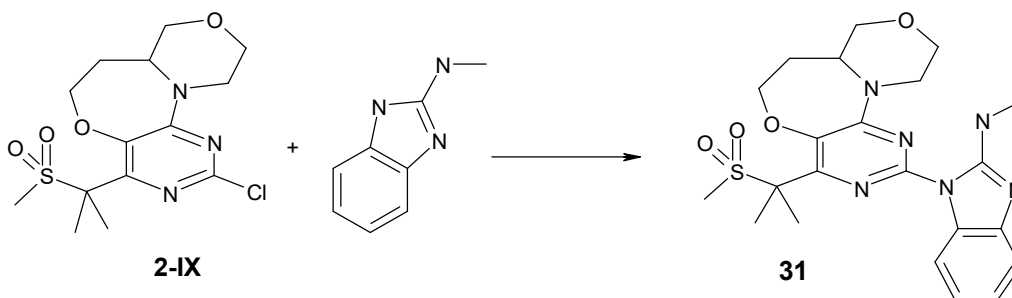
30

El Ejemplo 30 se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo 18, usando como precursor 3(*R*)-hidroximetilmorfolina.

5 CLEM1, $t_R = 3,3$ min. EM: 472,5 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,37 (m, 1H), 7,14 – 6,98 (m, 1H), 4,56 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 3,96 – 3,79 (m, 4H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 3,52 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,03 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,14 – 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 31



10

A una suspensión del Producto intermedio 2-VII (90 mg, 0,249 mmol) en ACN (1,5 ml) y DMF (0,15 ml) se añadió *N*-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina (73 mg, 0,497 mmol) y Cs₂CO₃ (400 mg, 1,244 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante 3 días. Al enfriar, se añadió H₂O (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Los orgánicos se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 20 % al 80 % de EtOAc en DCM) y se trituró con Et₂O para dar el producto final 31 como un sólido de color blanco (50 mg).

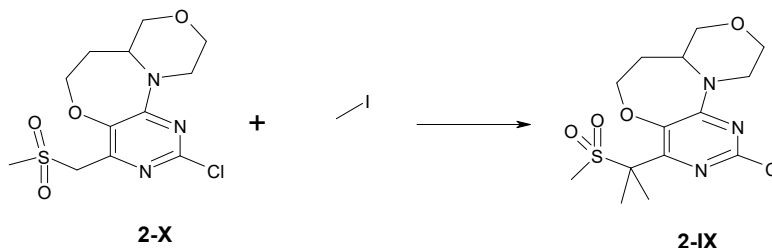
15

CLEM1, $t_R = 3,12$ min, EM: 473,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,87 – 3,72 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,01 (m, 6H), 2,22 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 6H).

20

Producto intermedio 2-IX

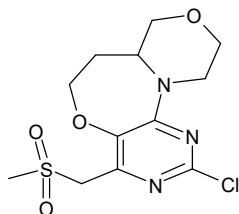


A una solución de 2-X (90 mg, 0,270 mmol) en DMF (2,2 ml) a 0 °C se añadió K^tBuO (32 mg, 0,566 mmol) y Mel (18 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y se añadieron K^tBuO (32 mg, 0,566 mmol) y Mel (18 μ l). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió HCl 1 M (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3x40 ml).

25

Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto bruto, el Producto intermedio **2-IX** (100 mg) se usó adicionalmente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

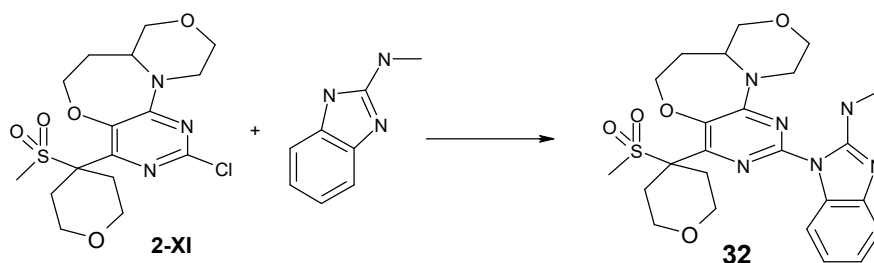
Producto intermedio 2-X



2-X

- 5 El Producto intermedio **2-X** se sintetizó siguiendo el mismo esquema de síntesis al usado para el Producto intermedio **2-II**, pero usando clorhidrato de 2-(morfolin-3-il)etanol racémico como material de partida en la Etapa 1.

Ejemplo 32

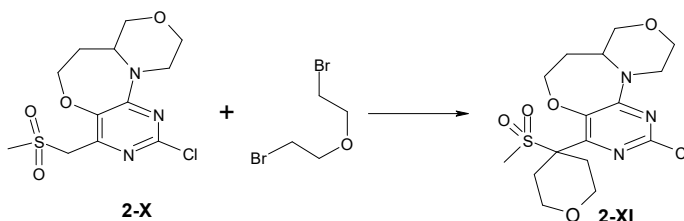


32

- 10 A una suspensión del Producto intermedio **2-XI** (70 mg, 0,173 mmol) en ACN (1,5 ml) y DMF (0,15 ml) se añadió *N*-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-amina (51 mg, 0,347 mmol) y Cs_2CO_3 (282 mg, 0,867 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante 40 horas. Al enfriar, se añadieron H_2O (50 ml) y EtOAc (40 ml). Apareció un sólido en la interfase, este se filtró y se lavó con EtOAc y Et_2O para dar el producto final **32** como un sólido de color blanco (35 mg).

- 15 CL-EM1, $t_R = 3,98$ min, EM: 515,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,43 – 4,29 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,10 – 3,76 (m, 8H), 3,56 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,30 – 1,96 (m, 4H).

Producto intermedio 2-XI

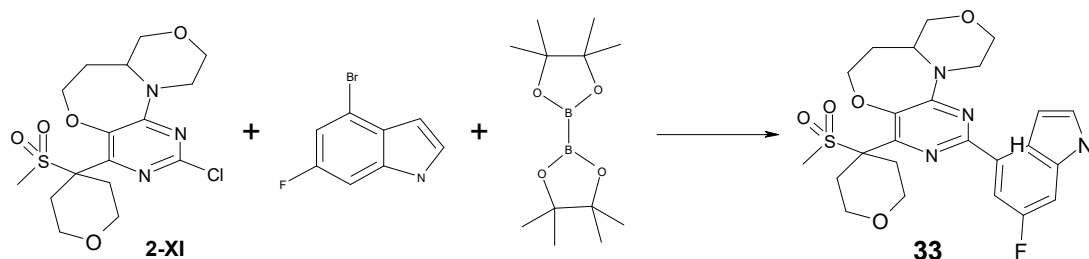


2-X

2-XI

- 20 A una mezcla enfriada del Producto intermedio **2-X** (280 mg, 0,839 mmol) con bis(2-bromoetil) éter (265 μl , 2,097 mmol) en DMF (4 ml) se añadió en un recipiente *tert*-butóxido de sodio (282 mg, 2,517 mmol). La mezcla de color marrón oscuro se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante 20 h. Después de este tiempo, se añadió a la mezcla más *tert*-butóxido (140 mg) y continuó la agitación durante otras 20 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (25 ml) y HCl 1 M (15 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (75 ml).
 25 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 10 % al 20 % de EtOAc/DCM) para dar el Producto intermedio **2-XI** como un sólido de color amarillo (170 mg).

Ejemplo 33

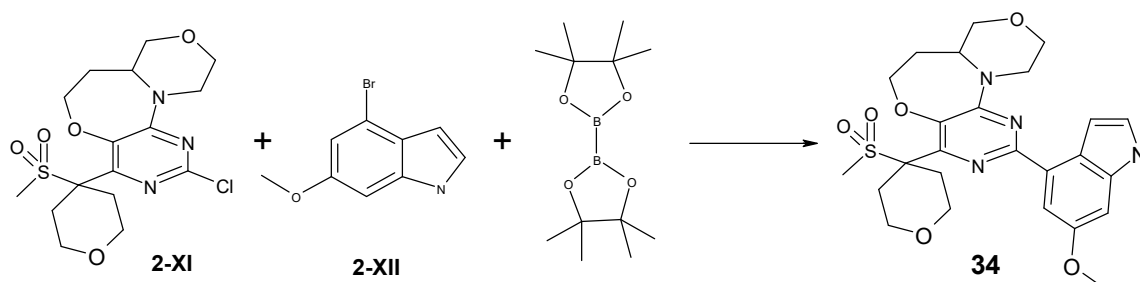


Una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (32 mg, 0,149 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (79 mg, 0,309 mmol), KOAc (36 mg, 0,371 mmol) y PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,025 mmol) en dioxano (1,3 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 3 h. Al enfriar, se añadieron el Producto intermedio **2-XI** (50 mg, 0,124 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. Al enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 5 % al 20 % de EtOAc en DCM) y se trituró con Et₂O para dar el compuesto final **33** como un sólido de color blanco (30 mg).

CL-EM1, t_R = 4,95 min, EM: 503,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,32 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,05-3,71 (m, 8H), 3,52 (m, 1H), 3,56-3,09 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,27-1,96 (m, 4H).

Ejemplo 34

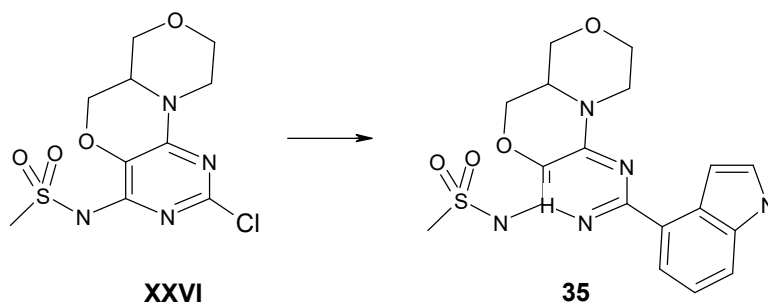


El Ejemplo **34** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo **33** por reacción de acoplamiento del Compuesto **2-XII** (CAS:393553-55-4).

CLEM1, t_R = 4,72 min, EM: 515,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,11 – 3,79 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (m, 4H).

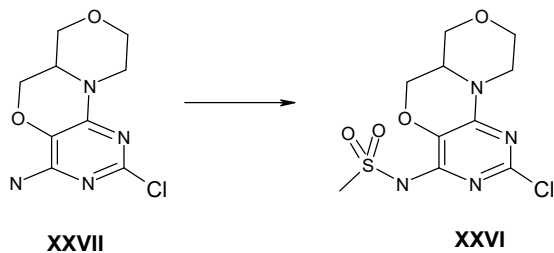
Ejemplo 35



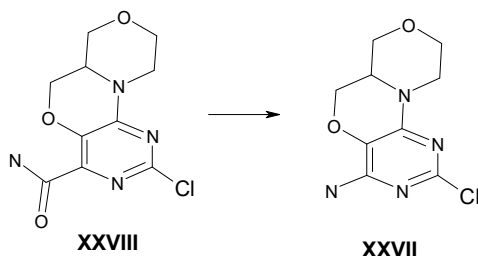
Una mezcla de Producto intermedio **XXVI** (40 mg, 0,125 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (40 mg, 0,162 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg, 0,025 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,25 ml) en dioxano (1 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 4 h. Al enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 % al 10 % de MeOH en DCM) para dar el producto final **35** como un sólido de color amarillo (10 mg).

CL-EM1: t_R = 4,1 min, M+1 = 402,5

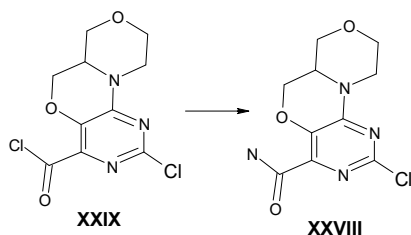
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,11 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,34 (s, 4H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 3,00 (s, 1H).

Producto intermedio XXVI

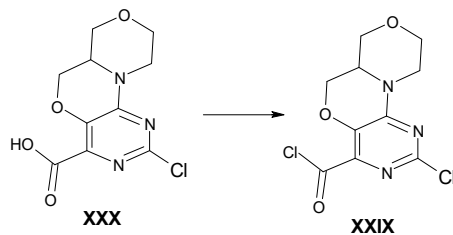
5 A una solución de Producto intermedio **XXVII** (30 mg, 0,124 mmol) en DMF (1 ml) se añadió NaH al 60 % (12 mg, 0,309 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min y se añadió MeSO₂Cl (20 μl, 0,247 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de este tiempo, se añadió más MeSO₂Cl (20 μl, 0,247 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2×20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXVI** como aceite de color naranja (50 mg).

Producto intermedio XXVII

10 Una mezcla de Producto intermedio **XXVIII** (50 mg, 0,169 mmol), AcOH (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 30 minutos. Al enfriar, se añadió cuidadosamente solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y, la mezcla se extrajo con EtOAc (2×15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXVII** como sólido de color blanco (30 mg).

Producto intermedio XXVIII

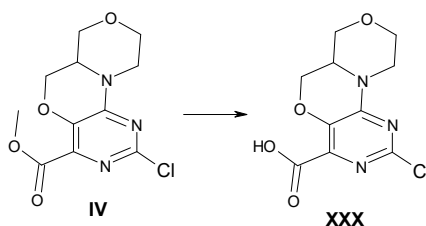
15 A una suspensión del Producto intermedio **XXIX** (75 mg, 0,259 mmol) en acetona (2 ml) se añadió una solución de NaN₃ (50 mg, 0,776 mmol) en H₂O (0,2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXVIII** como sólido de color amarillo oleoso (50 mg).

Producto intermedio XXIX

25 A una suspensión del Producto intermedio **XXX** (70 mg, 0,258 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DMF (1 gota). Después de 5 min, se añadió cloruro de oxalilo 2 M en DCM) (26 μl) se añadió a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió más cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

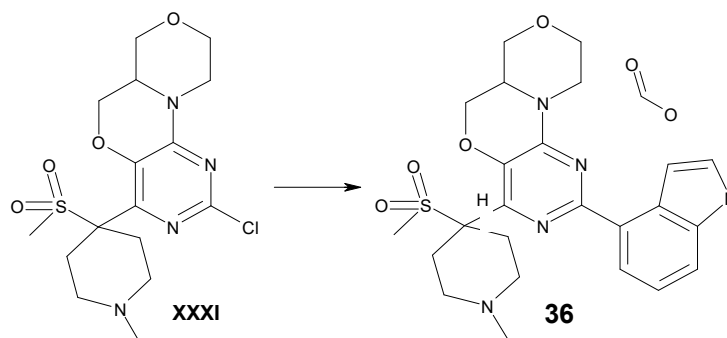
ambiente durante 10 min y se evaporó para dar el Producto intermedio **XXIX** como sólido de color amarillo (75 mg).

Producto intermedio **XXX**



- 5 A una suspensión del Producto intermedio **IV** (200 mg, 0,700 mmol) en THF (0,2 ml) se añadió NaOH 0,5 N (1,7 ml, 0,840 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió HCl concentrado hasta pH~4-5 y, la suspensión se separó por filtración y se aclaró con H₂O para dar el Producto intermedio **XXX** como sólido de color blanco (70 mg). El filtrado se extrajo con EtOAc (30 ml) y CHCl₃:iPrOH (2×30 ml). Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXX** como sólido de color blanco (130 mg).

10 Ejemplo 36

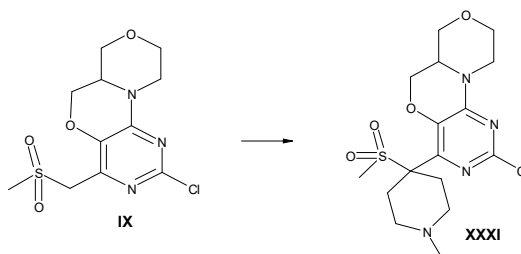


- 15 Una mezcla de Producto intermedio **XXXI** (30 mg, 0,074 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (25 mg, 0,1 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,015 mmol) y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,150 ml) en dioxano (1 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado en una atmósfera de Ar. La mezcla oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite aclarando con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 25 % al 100 % de ciclohexano en EtOAc) y, después, con NH₃ 7 M en MeOH/DCM (del 0 % al 10 %) para dar el producto final, el Ejemplo **36** como un sólido de color crema (1,5 mg).

CL-EM1: t_R = 3,55 min, M+1 = 484,2

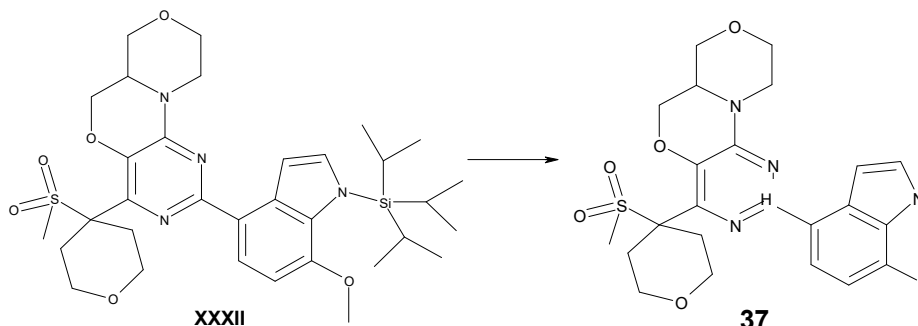
- 20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,17 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,90 – 3,64 (m, 4H), 3,59 – 3,41 (m, 4H), 3,21 – 2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Producto intermedio **XXXI**



- 25 A una solución de Producto intermedio **IX** (50 mg, 0,156 mmol) y clorhidrato de mecloretamina (75 mg, 0,391 mmol) en DMF (3 ml) enfriada hasta 0 °C, se añadió en porciones *terc*-butóxido de sodio (75 mg, 0,782 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, se añadió en un recipiente más *terc*-butóxido de sodio (70 mg, 0,728 mmol). La mezcla oscura resultante se agitó durante 1 h, se inactivó mediante la adición de agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el Producto intermedio **XXXI** (30 mg).

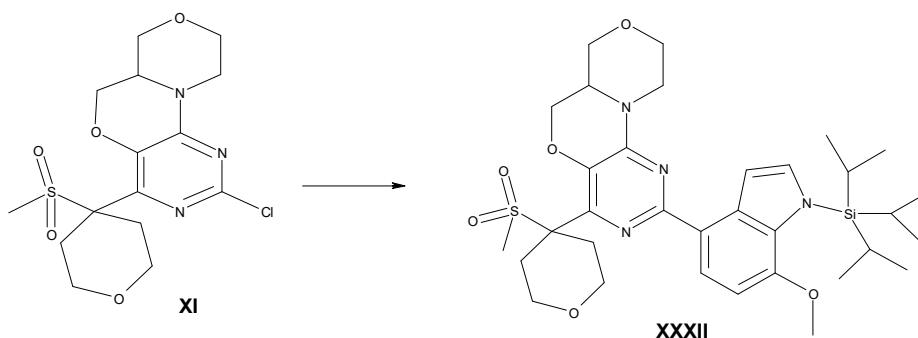
Ejemplo 37



A una solución de Producto intermedio **XXXII** (30 mg, 0,046 mmol) en THF (1 ml) se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (55 μ l, 0,055 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 25 % al 100 % de ciclohexano en EtOAc) para dar el producto final Ejemplo **37** como un sólido de color blanco (4 mg).

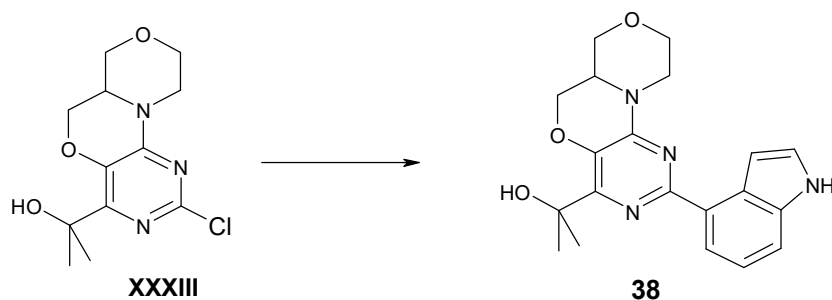
CL-EM1: $t_R = 4,68$ min, $M+1 = 501,2$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,25 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 – 3,64 (m, 5H), 3,51 (m, 1H), 3,28-3,09 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,13 – 1,98 (m, 2H).

Producto intermedio **XXXII**

Una mezcla de Producto intermedio **XI** (50 mg, 0,128 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (81 mg, 0,321 mmol), KOAc (38 mg, 0,385 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (11 mg, 0,013 mmol) en dioxano (1,5 ml) se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 3 h. La mezcla oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 4-bromo-7-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-indol (50 mg, 0,154 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0,013 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0,2 ml). La mezcla resultante se calentó en un tubo de alta presión a 100 $^\circ\text{C}$ durante 18 h. La mezcla oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 10 % al 60 % de ciclohexano en EtOAc) para dar el Producto intermedio **XXXII** como un sólido de color crema (30 mg).

Ejemplo 38



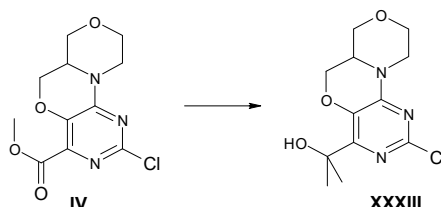
Una mezcla de Producto intermedio **XXXIII** (45 mg, 0,157 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (50 mg, 0,205 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22 mg, 0,031 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,32 ml) en dioxano (1 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 $^\circ\text{C}$ durante 5 h. Al enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 % al

5 % de MeOH en DCM) para dar el producto final, el Ejemplo **38** como un sólido de color blanco (10 mg).

CL-EM1: $t_R = 2,87$ min, $M+1 = 367,1$

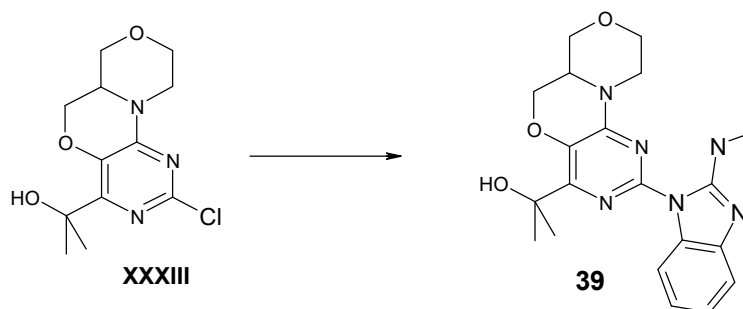
RMN de 1H (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 1,51 (s, 6H).

Producto intermedio XXXIII



10 A una suspensión del Producto intermedio **IV** (100 mg, 0,350 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C se añadió MeMgBr (3 M en Et₂O, 0,29 ml, 0,875 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXXIII** como un sólido de color amarillo (95 mg).

Ejemplo 39

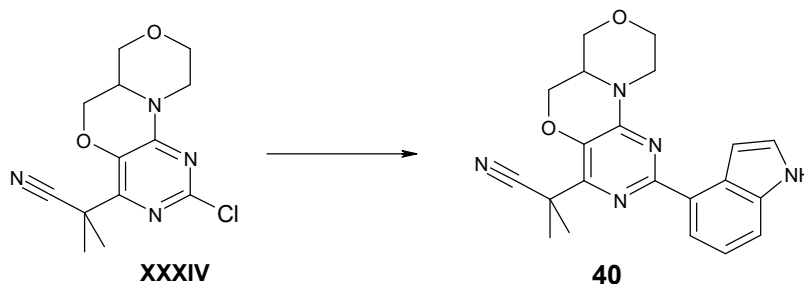


15 A una suspensión del Producto intermedio **XXXIII** (45mg, 0,157 mmol) en ACN (1 ml) y DMF (0,1 ml) se añadió *N*-metil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-amina (46 mg, 0,315 mmol) y Cs₂CO₃ (257 mg, 0,787 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante 40 h. Al enfriar, se añadió agua (35 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 % al 30 % de EtOAc en DCM y del 0 % al 5 % de MeOH en DCM) para dar el producto final, el Ejemplo **39** como un sólido de color blanco (38 mg).

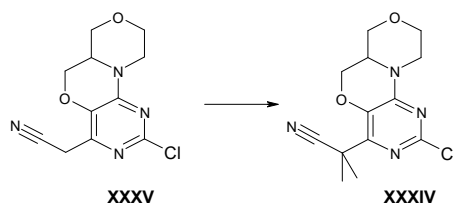
20 CL-EM1: $t_R = 3,02$ min, $M+1 = 397,2$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,89 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,50 – 4,28 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 1,52 (s, 5H).

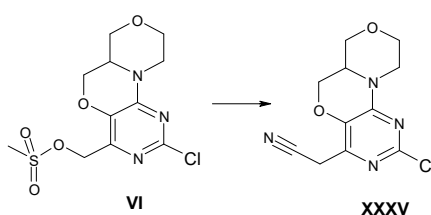
25 Ejemplo 40



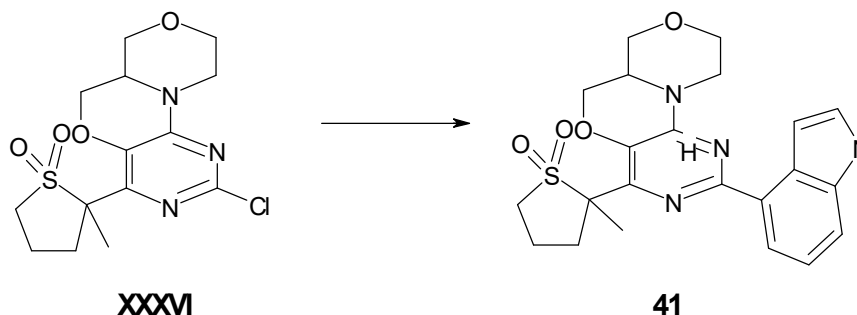
30 A una mezcla desgasificada del Producto intermedio **XXXIV** (45 mg, 0,153 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (50 mg, 0,198 mmol) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,5 ml) en dioxano (1,5 ml), se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(ii) (21 mg, 0,031 mmol). La mezcla se calentó en un recipiente cerrado a reflujo durante 3 h. Se añadió agua (35 ml) y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH 9:1. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 % al 6 % de DCM en MeOH) para dar el producto final, el Ejemplo **40** (15 mg).

Producto intermedio XXXIV

- 5 A una mezcla de Producto intermedio **XXXV** (50 mg, 0,187 mmol) y Mel (0,05 ml, 0,803 mmol) en DMF seca (1 ml) a 0 °C, se añadió NaO^tBu (60 mg, 0,562 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXXIV** (45 mg).

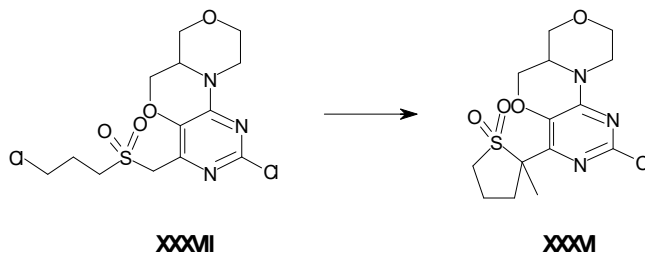
Producto intermedio XXXV

- 10 A una solución de Producto intermedio **VI** (200 mg, 0,596 mmol) en DMF (4 ml), se añadió NaCN (35 mg, 0,715 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de añadir agua, se separó un sólido por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXXV** (50 mg).

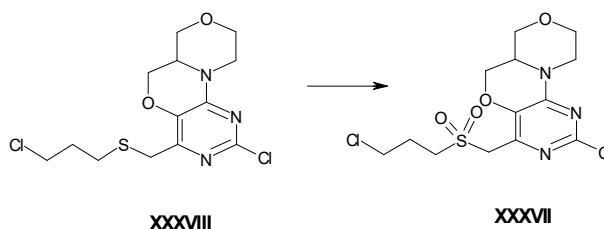
Ejemplo 41

- 15 Una mezcla de Producto intermedio **XXXVI** (134 mg, 0,372 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (109 mg, 0,447 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (52 mg, 0,074 mmol) y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,745 ml) en 1,4-dioxano (2,55 ml) se calentó a 110 °C en un tubo sellado en un baño de arena de mar durante 2 horas. Al enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM. La capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, primero (del 0 % al 10 % de MeOH en DCM) y segundo (del 0 % al 100 % de EtOAc en ciclohexanos), para dar el producto final, el Ejemplo **41** como un sólido de color amarillo pálido (30 mg).

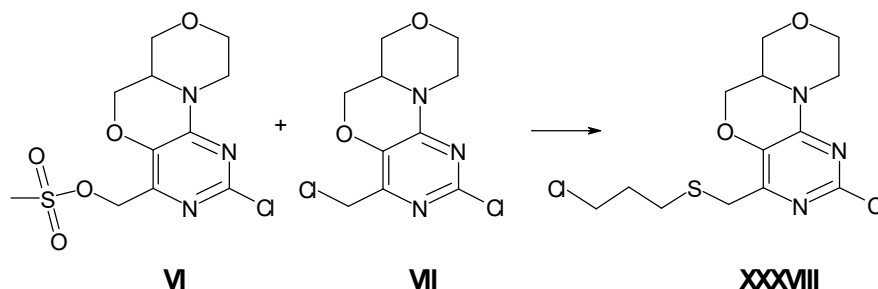
- 25 CL-EM: t_R = 4,92 y 5,00 min, M+1 = 441,3.
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 3,28 – 3,07 (m, 4H), 2,25 – 2,06 (m, 3H), 1,73 (s, 3H).

Producto intermedio XXXVI

Se añadió NaO_tBu (54 mg, 0,557 mmol) a una mezcla de Producto intermedio **XXXVI** (142 mg, 0,371 mmol) en DMF (37 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de NaO_tBu (24 mg, 0,248 mmol) a la mezcla de reacción seguido de la adición de MeI (0,023 ml, 0,371 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y, después, a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXXVII** (134 mg).

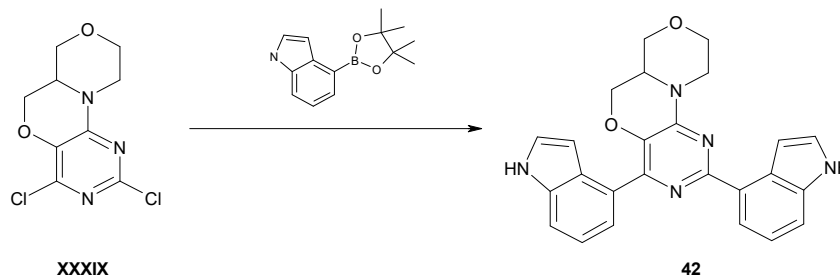
10 **Producto intermedio XXXVII**

A una mezcla de Producto intermedio **XXXVIII** (209 mg, 0,597 mmol) en dioxano (18,40 ml) y H₂O (4,60 ml), se añadió *m*CPBA (113 mg, 0,656 mmol) seguido de la adición de KMnO₄ (127 mg, 0,776 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una cantidad adicional de *m*CPBA (50 mg, 0,290 mmol) y KMnO₄ (60 mg, 0,367 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una cantidad adicional de *m*CPBA (20 mg, 0,116 mmol) y KMnO₄ (30 mg, 0,184 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el Producto intermedio **XXXV** (230 mg).

Producto intermedio XXXVIII

Una mezcla de Productos intermedios **VI** y **VII** (200 mg, 0,596 mmol), 3-cloro-1-propanotiol (79 mg, 0,715 mmol) y DIPEA (0,21 ml, 1,198 mmol) en DCM (11 ml) se calentó a 50 °C en un tubo sellado en un baño de arena de mar durante 16 horas. Se añadieron una cantidad adicional de 3-cloro-1-propanotiol (40 mg, 0,362 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,570) a la mezcla de reacción y se calentó a 50 °C durante 72 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el Producto intermedio **XXXVIII** (209 mg).

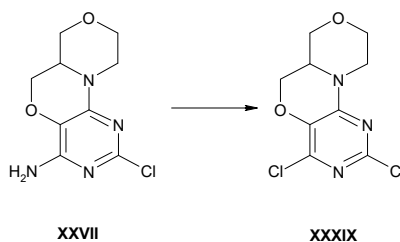
Ejemplo 42



Una mezcla de Producto intermedio **XXXIX** (30 mg, 0,114 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (33 mg, 0,137 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12 mg, 0,017 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,175 ml, 0,343 mmol) en dioxano (0,7 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 1 hora. Al enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 % al 5 % de MeOH en DCM) para dar el producto final, el Ejemplo **42** como un sólido de color blanco (10 mg).

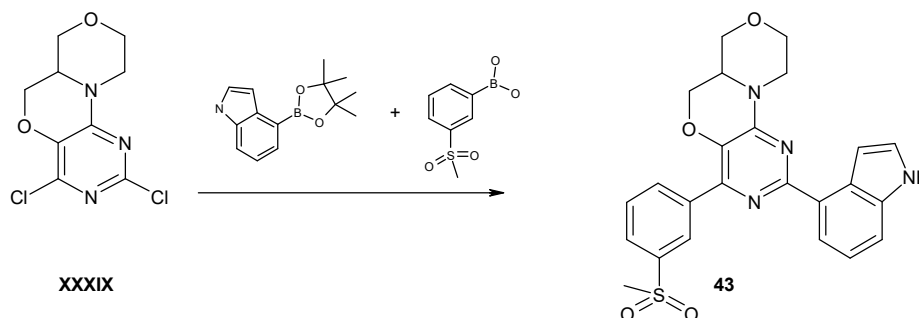
CL-EM: $t_R = 3,34$ min, $M+1 = 424,2$.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,20 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,26 (m, 2H).

Producto intermedio **XXXIX**

A una solución de Producto intermedio **XXVII** (100 mg, 0,412 mmol) en DCM (8 ml) se añadió trimetilclorosilano (470 μl , 3,709 mmol) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió gota a gota nitrito de isopentilo (170 μl , 1,236 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 % al 2 % de MeOH en DCM) para dar el Producto intermedio **XXVII** (65 mg).

Ejemplo 43

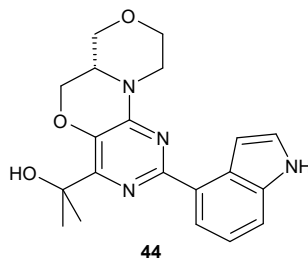


Una mezcla de Producto intermedio **XXXIX** (35 mg, 0,134 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (32 mg, 0,134 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg, 0,020 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,2 ml) en dioxano (0,8 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 90 minutos. Se añadieron $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg, 0,020 mmol) y ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (32 mg, 0,160 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 90 minutos. Al enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, primero (del 0 % al 5 % de MeOH en DCM) y segundo por HPLC preparativa para dar el Ejemplo **43** como producto minoritario, un sólido de color blanco (7 mg).

CL-EM: $t_R = 4,89$ min, $M+1 = 463,1$.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,52 – 8,45 (m, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 11,1, 3,3$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,59 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,14 (s, 1H).

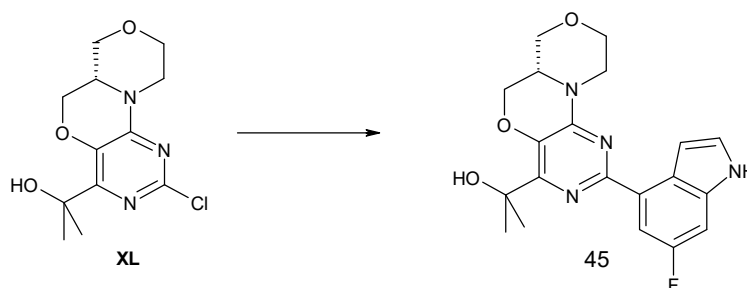
Ejemplo 44



El Ejemplo **44** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la que se usó para el Ejemplo **38**, usando como precursor 3(*R*)-hidroximetilmorfolina.

- 5 CL-EM1, $t_R = 2,92$ min. EM: 367,1 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 14,1, 6,3 Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,53 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,57 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,30 – 3,03 (m, 2H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 45

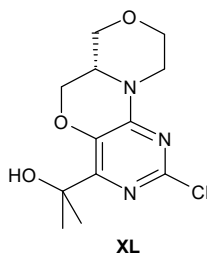


- 10 Una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (36 mg, 0,168 mmol), bis(pinacolato)diboro (90 mg, 0,350 mmol), acetato de potasio (41 mg, 0,420 mmol) y PdCl₂(dppf) (23 mg, 0,028 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 3 h. Al enfriar, se añadieron el Producto intermedio **XL** (40 mg, 0,140 mmol) en dioxano (1 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (16 mg, 0,014 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,21 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 19 h.

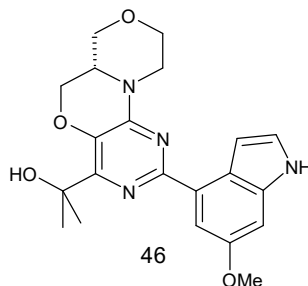
Al enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, primero (del 5 % al 10 % de EtOAc en DCM) y segundo por HPLC preparativa para dar el producto final, el Ejemplo **45** como un sólido de color blanco (12 mg).

- 20 CL-EM1, $t_R = 4,04$ min. EM: 385,2 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,30 (s, 1H), 7,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 27,0, 10,9 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,20 (dd, J = 24,7, 13,8 Hz, 3H), 1,52 (s, 7H).

Producto intermedio XL



- 25 El Producto intermedio **XL** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la que se usó para el Producto intermedio **XXXIII**, usando como precursor 3(*R*)-hidroximetilmorfolina.

Ejemplo 46

El Ejemplo 46 se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo 45, por acoplamiento de Suzuki del Producto intermedio **XL** con 4-bromo-6-metoxi-1*H*-indol en presencia de bis(pinacolato)diboro y catalizador de paladio.

CL-EM1, $t_R = 3,38$ min. EM: 397,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,59 – 4,35 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,92 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 47: ensayo de inhibición de ATR celular

La actividad de ATR está restringida a las células en replicación y muchas de sus dianas pueden fosforilarse también mediante otras PIKK. Estas restricciones han limitado el desarrollo de ensayos celulares selectivos en el pasado. Para superar estas limitaciones, se usó un sistema celular desarrollado anteriormente en el que puede activarse ATR, y solo ATR, a voluntad en cada célula (Toledo y *col.* Genes Dev. 22, 297–302 2008). En este sistema, la adición de 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT) promueve la translocación nuclear de un fragmento de TopBP1, que activa entonces la ATR. La fosforilación de H2AX que sigue a la adición de 4-OHT a estas células es una lectura directa y selectiva de la actividad de ATR, que no está influida por el resto de PIKK. Esta propiedad se ha usado en el pasado como plataforma de exploración para compuestos con capacidad inhibidora de ATR (Toledo y *col.* Nat. Struct. Mol. Biol. 2011). La Figura 1 ilustra el procedimiento para cuantificar la actividad de ATR con este sistema y proporciona el cálculo de la CI_{50} para cuatro compuestos representativos de la presente serie (compuestos de los **Ejemplos 1, 2, 3 y 11**). La línea celular usada era un clon de la línea celular de cáncer de mama MCF7, que expresa establemente el fragmento activador de ATR de TopBP1 (descrito en Toledo y *col.* Genes Dev. 2008).

Se muestra en la Figura 1 la inhibición de ATR en células vivas por los compuestos de los **Ejemplos 1, 2, 3 y 11**. Los detalles son los siguientes:

(A) la imagen ilustra el sistema celular para la activación de ATR usado en los ensayos, y que se describió en Toledo, L. I., y *col.* Genes Dev. 22, 297–302 (2008). Resumiendo, se fusiona el fragmento activador de ATR de la proteína TopBP1 con un fragmento del receptor de estrógenos. La proteína de fusión resultante se mantiene en el citoplasma, pero se transloca al núcleo en presencia de 4-hidroxitamoxifeno (OHT), en el que se activa la ATR.

(B) La activación inducida por OHT en este sistema conduce a una fosforilación generalizada de la histona H2AX (γ H2AX), una diana de ATR. De forma importante, y tal como se describe en Toledo, L.I y *col.* Genes Dev. 22, 297-302 (2008), la formación de γ H2AX en este sistema es estrictamente dependiente de ATR, y no está influida por otras cinasas relacionadas, tales como DNA-PK o ATM. Las imágenes ilustran la clase de señal de γ H2AX que se observa con este sistema. El constructo retrovívico TopBP1-ER porta un indicador IRES-GFP para la identificación de células infectadas. Cabe destacar que cada célula infectada (color verde) responde a OHT con una formación masiva de γ H2AX.

(C) Ilustración del procedimiento de microscopía de alto rendimiento usada para la evaluación en la célula de inhibidores de ATR, tal como se define en Toledo, L. I. y *col.* Nat. Struct. Mol. Biol. 18, 721–727 (2011). Brevemente, se exponen células expresoras de TopBP1-ER a OHT para la activación de ATR en placas de 96 pocillos y se procesan posteriormente por inmunofluorescencia de γ H2AX. Se adquiere entonces la señal con un microscopio de alto rendimiento Opera (Perkin Elmer) y se analiza la señal de γ H2AX nuclear en cada pocillo. Se codifica por color la señal promedia en cada pocillo (negro= sin señal; rojo= señal máxima).

(D) Ejemplo de cómo se comporta un inhibidor de ATR bien conocido (cafeína) en este ensayo celular. A la izquierda, los datos de pocillos de células expresoras de TOPBP1-ER con o sin OHT (500 nM). A la derecha, el efecto de la cafeína sobre células expuestas a OHT 500 nM. Tal como se observa, las concentraciones crecientes de cafeína conducen a un descenso gradual de la señal de γ H2AX nuclear promedia por pocillo, concordantemente con la inhibición de ATR ([cafeína] = 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2 y 5 mM).

(E) Efecto de concentraciones crecientes del compuesto del **Ejemplo 1 y 2** sobre γ H2AX inducida por OHT, medido como en (D). (Concentraciones: 0,0003, 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 μ M). Se muestran

duplicados para cada condición.

(F) Datos brutos que muestran la intensidad de γ H2AX por núcleo individual obtenida en el experimento mostrado en (E), en células expuestas a OHT (500 nM) y a concentraciones crecientes del compuesto del **Ejemplo 1**. Cada punto corresponde a la intensidad de γ H2AX por núcleo individual. Las barras de color negro indican valores promedios.

(G) Se usaron curvas sigmoideas que representan los datos obtenidos en (E) para calcular los valores de CI_{50} para cada compuesto.

(H) Efecto de concentraciones crecientes de **Ejemplo 3** y **Ejemplo 11** sobre γ H2AX inducida por OHT, medido como en (D). (Concentraciones: 0,0003, 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 μ M). Se muestran duplicados para cada condición.

(J) Datos brutos que muestran la intensidad de γ H2AX por núcleo individual obtenida en el experimento mostrado en (H), en células expuestas a OHT (500 nM) y a concentraciones crecientes de **Ejemplo 11**. Cada punto corresponde a la intensidad de γ H2AX por núcleo individual. Las barras de color negro indican valores promedios.

(K) Se usaron curvas sigmoideas que representan los datos obtenidos en (H) para calcular los valores de CI_{50} para cada compuesto.

Además del sistema selectivo descrito anteriormente, se exploró en los compuestos de los Ejemplos presentados en el presente documento su capacidad de inhibir la ATR intracelular usando un ensayo de transferencia Western para detectar la fosforilación del sustrato de ATR CHK1(S345) en células tratadas con hidroxiaurea. Se sembraron células HT29 a 500.000 células por pocillo en placas de 6 pocillos en medios RPMI (Sigma R6504) suplementados con suero fetal bovino al 10 % (Sigma F7524), solución de penicilina/estreptomicina diluida 1:100 (Gibco 15070-063) y fungizona (Gibco, 15290-018), y se dejaron adherir durante una noche a 37 °C en el 5 % de CO₂. Se añaden, a continuación, los compuestos a los medios celulares desde una concentración final de 10 μ M en diluciones en serie triples y se incuban las células a 37 °C en el 5 % de CO₂. Después de 15 min, se añade hidroxiaurea (Sigma H8627) a una concentración final de 2,5 mM. Después de 30 min de tratamiento con hidroxiaurea, se lavan las células con PBS, se lisan añadiendo 50 μ l de tampón de lisis de proteína (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, 1 % de IGEPAL CO-630 (Sigma, Ref. 542334-100G-A), Phospho Stop (Roche, Ref. 04906837001) y Complete Mini exento de EDTA (Roche, Ref. 11836170001)). Se determinó el contenido de proteína de los lisados mediante el procedimiento modificado de Bradford (Sigma, Ref. B6916). Se resolvieron las proteínas por PAGE-SDS y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (VWR International Eurolab, Ref. 732-4007). Se incubaron las membranas durante una noche a 4 °C con anticuerpos específicos de CHK1 total (Santa Cruz Biotechnology, sc-8404) y CHK1 fosfoserina-345 (Cell Signaling Technology n.º 2348), se lavaron y se incubaron, después, con anticuerpos secundarios de IgG anti-ratón conjugado con IRDye800 (Pierce/Cultek, 35521) y de cabra anti-conejo Alexa Fluor 680 (Invitrogen, A21076). Se visualizaron y cuantificaron las bandas usando un sistema de imagenología por infrarrojos Odyssey (Li-Cor Biosciences). Se tomó el porcentaje de CHK1 fosforilada frente a CHK1 total en células tratadas con hidroxiaurea como el 100 % de fosforilación. Se representa, finalmente, el porcentaje de fosforilación de CHK1 frente a la concentración para cada compuesto y se calculan las CE_{50} para la inhibición de ATR intracelular usando ActivityBase de IDBS.

Se representa la actividad biológica de compuestos en el ensayo celular de ATR en las siguientes tablas mediante resultados semicuantitativos: $CE_{50} > 1 \mu$ M (*), $100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \mu$ M (**) o $EC_{50} < 100 \text{ nM}$ (***)

Tabla 1

Ejemplo	CE_{50} de ATR	Ejemplo	CE_{50} de ATR	Ejemplo	CE_{50} de ATR
1	***	6	**	11	***
2	***	7	**	12	**
3	***	8	***	13	**
4	***	9	**	14	**
5	**	10	**	15	**

(continuación)

Ejemplo	CE ₅₀ de ATR	Ejemplo	CE ₅₀ de ATR	Ejemplo	CE ₅₀ de ATR
16	**	41	**	80	*
17	***	42	**	81	*
18	***	43	**	82	**
19	***	44	**	83	**
20	**	45	**	86	*
21	*	46	**	87	*
22	**	61	**	92	***
23	**	62	**	93	**
24	**	63	***	94	*
25	**	64	**	95	*
26	*	65	***	96	**
27	**	66	**	97	**
28	***	67	***	101	**
29	***	68	**	102	*
30	**	69	**	103	**
31	***	70	**	105	**
32	*	71	***	106	*
33	**	72	**	108	**
34	**	73	*	109	**
35	*	74	**	110	*
36	*	75	**	112	**
37	**	76	*	113	*
38	**	77	***	114	*
39	**	78	***		
40	**	79	**		

Ejemplo 48: ensayo de inhibición de ATR y ATM celular

5 ATM y ATR tienen distintas respuestas superpuestas al daño al ADN. Deben participar conjuntamente y las respuestas deben ser coordinadas. Ambas rutas pueden activarse por radiación ionizante y UV. Como el tratamiento de UV no es práctico para su uso en un ensayo celular de alto rendimiento, se eligió el mimético de UV 4NQO (Sigma) para activar la ruta de respuesta al daño al ADN por ATR y ATM.

10 La Chk1, una proteína cinasa posterior a ATR, tiene un papel clave en el control del punto de control de daño al ADN, así como la Chk2 posterior a ATM. La activación de Chk1 implica la fosforilación de Ser317 y Ser345 (consideradas como la diana preferencial para la fosforilación/activación por ATR) y la activación de Chk2 implica la fosforilación de Thr68 (el sustrato principal de ATM). Este ensayo mide la reducción de la fosforilación de Chk1 (Ser

345) y Chk1 (Thr 68) en células de adenocarcinoma de colon HT29, después del tratamiento con compuesto y el mimético de UV 4NQO. Se crearon los compuestos a 1 mM mediante la dilución en DMSO al 100 % y se diluyeron entonces 1:100 en medios de ensayo (RPMI, 10 % de FCS, 1 % de glutamina). Se sembraron las células en placas Costar de 6 pocillos a 5×10^5 células por ml en 2 ml de RPMI, el 10 % de FCS, el 1 % de glutamina y se hicieron crecer durante 24 horas. Después de la adición del compuesto, se incubaron las células durante 60 minutos. Se añadió, después, una concentración final de 4NQO 3 μ M (preparado en DMSO al 100 %) y se incubaron las células durante 60 min adicionales. Se lisan las células y se analizó la pChk1 Ser345 y pCHK2 Thr68 (Cell Signaling Technology, n.º 2661) frente a CHK1 y CHK2 totales (Santa Cruz Biotechnology, sc-5278), respectivamente, por transferencia Western, tal como se ha descrito anteriormente. Se tomó el porcentaje de CHK1 fosforilada frente a CHK1 total o de p-CHK2 frente a CHK2 total en células tratadas con 4NQO como el 100 % de fosforilación. Se representa, finalmente, el porcentaje de fosforilación de CHK1 o CHK2 frente a la concentración para cada compuesto y se calculan las CE_{50} para la inhibición de ATR intracelular usando ActivityBase de IDBS.

Se muestra en la Tabla 2 la selectividad de los compuestos ejemplificados por ATR frente a ATM.

Tabla 2

Ejemplo	Inhibición por mimético de UV de CHK1P a 10 μ M (%)	Inhibición por mimético de UV de CHK2P a 10 μ M (%)
1	99	0
2	98	0
3	98	0
5	98	0
8	98	25
10	95	25
Inhibidor de ATM KU-60019	38	99

Ejemplo 49: ensayos de proliferación celular *in vitro*

Se midió la potencia *in vitro* de los compuestos mediante el ensayo de proliferación celular descrito anteriormente; el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®, comercialmente disponible a través de Promega Corp., Madison, WI. Este procedimiento de ensayo homogéneo está basado en la expresión recombinante de luciferasa de *Coleoptera* (documentos US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación de ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch y col. (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; documento US 6602677). Se realizó el ensayo CellTiterGlo® en 96 pocillos, haciéndolo susceptible de exploración de alto rendimiento (HTS) automatizado (Cree y col. (1995) AntiCancer Drugs 6: 398-404).

El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el reactivo individual (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a células cultivadas en medio con suplemento de suero. No se requieren lavado de células, retirada del medio ni múltiples etapas de pipeteado. El sistema detecta del orden de 15 células/pocillo en un formato de 96 pocillos a los 10 minutos después de añadir el reactivo y mezclar.

El formato homogéneo de “añadir-mezclar-medir” da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente “de tipo resplandor”, producida por la reacción de luciferasa, que tiene una semivida generalmente mayor de 5 horas, dependiendo del tipo celular y medio usados. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativa (ULR). El sustrato, luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente mediante luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión concomitante de ATP a AMP y generación de fotones. La semivida alargada elimina la necesidad de usar inyectores de reactivo y proporciona flexibilidad para el procesamiento en modo continuo o por lotes de múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular puede usarse con diversos formatos multipocillo, por ejemplo, el formato de 96 o 384 pocillos. Los datos pueden registrarse mediante luminómetro o dispositivo de imagenología con cámara CCD. Se presenta el resultado de la luminiscencia como unidades de luminiscencia relativa (ULR), medidas con el tiempo.

Ejemplo 50: ensayo de combinación

Puede someterse a ensayo el índice de combinación (IC) de combinaciones de determinados compuestos de los

ejemplos y diversos agentes quimioterapéuticos por la titulación celular de ensayos de proliferación celular *in vitro*. Se calcula la puntuación del índice de combinación por el procedimiento de Chou y Talalay (software CalcuSyn, Biosoft). Se puntúa la potencia de la sinergia usando el sistema de clasificación de Chou y Talalay: IC menor de 0,8 indica sinergia, IC entre 0,8 y 1,2 indica aditividad e IC menor de 1,2 indica antagonismo.

- 5 Se calculan también los valores de CE_{50} de combinaciones representativas. Se comparan los valores de CE_{50} medidos individualmente del agente quimioterapéutico y los compuestos de los ejemplos con el valor de CE_{50} de la combinación. Se caracterizan las líneas celulares por el tipo de tumor. Se efectúan los ensayos de combinación tal como se describe en: "Pim 1 kinase inhibitor ETP-45299 suppresses cellular proliferation and synergizes with PI3K inhibition". Blanco-Aparicio, y *col.* Cancer Lett. 2011, 300(2), 145-153.

10 **Ejemplo 51:** ensayo de actividad de PI3K α

Se midió la actividad cinasa usando el ensayo comercial ADP Hunter™ Plus disponible a través de DiscoverX (n.º 33-016), que es un ensayo homogéneo para medir la acumulación de ADP, un producto universal de la actividad cinasa. Se adquirió la enzima, PI3K (p110 α /p85 α) a través de Carna Biosciences (n.º 07CBS- 0402A). Se realizó el ensayo siguiendo las recomendaciones del fabricante con ligeras modificaciones, principalmente que el tampón de cinasa se reemplazó por HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM, EGTA 1 mM, 0,04 % de CHAPS, TCEP 2 mM y BGG 0,01 mg/ml. Se ensayó la PI3K en un experimento de titulación para determinar la concentración óptima de proteína para el ensayo de inhibición. Para calcular la CI_{50} de los compuestos, se añadieron diluciones 1:5 en serie de los compuestos a la enzima a una concentración fija (2,5 μ g/ml). Se preincubó la enzima con el inhibidor, se añadió sustrato PIP2 30 μ M (P9763, Sigma) durante 5 min y, después, ATP a una concentración final 50 μ M. Se llevó a cabo la reacción durante 1 hora a 25 °C. Se añadieron secuencialmente reactivo A y B a los pocillos y se incubaron las placas durante 30 min a 37 °C. Se leyeron los recuentos de fluorescencia en un instrumento Victor (Perkin Elmer) con los ajustes recomendados (544 y 580 nm como longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente). Se normalizaron los valores frente a la actividad de control incluida para cada enzima (concretamente, el 100 % de actividad cinasa de PI3, sin compuesto). Se representaron estos valores frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a una curva de dosis-respuesta sigmoidea usando la aplicación logística de cuatro parámetros sigmoidea modelo para el software Activity Base.

Ejemplo 52: ensayo de actividad de mTOR

Se midió la actividad enzimática de mTOR usando un ensayo de actividad cinasa LanthaScreen™ (Invitrogen). Se adquirió la enzima a través de Invitrogen (PV4754), así como el sustrato marcado con GFP (4EBP1-GFP; PV4759) y el anticuerpo Tb-antip4EBP1(pThr46) (PV4757). Se efectuó el ensayo en tampón HEPES 50 mM, pH 7,5, que contiene MnCl₂ 1,5 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2,5 mM y el 0,01 % de Tween-20. La concentración de los componentes de ensayo era la siguiente: mTOR cinasa 0,24 nM, 4EBP1-GFP 400 nM, ATP 10 mM y diluciones en serie del compuesto (inhibidor) para evaluar. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se usó EDTA 20 mM para detener la reacción y se añadió anticuerpo marcado con terbio (4 nM) para detectar el producto fosforilado. El anticuerpo se asocia al producto fosforilado, dando como resultado un valor de TR-FRET aumentado. Se calculó el valor de TR-FRET (un número adimensional) como la relación de la señal aceptora (GFP, emisión a 520 nm) respecto a la señal donante (terbio, emisión a 495 nm). Se representaron los valores frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a una curva de dosis-respuesta sigmoidea usando la aplicación logística de cuatro parámetros sigmoidea modelo para el software Activity Base.

40 **Ejemplo 53:** ensayo de actividad de DNAPK

Se midió la actividad cinasa usando el ensayo comercial ADP Hunter™ Plus disponible a través de DiscoverX (n.º 90-0083), que es un ensayo homogéneo para medir la acumulación de ADP, un producto universal de la actividad cinasa. Se adquirió la enzima, DNA-PK, a través de Promega (n.º V5811). Se realizó el ensayo siguiendo las recomendaciones del fabricante con ligeras modificaciones: principalmente, se reemplazó el tampón de cinasa por HEPES 15 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 20 mM, EGTA 1 mM, BGG 0,1 mg/ml, el 0,02 % de Tween 20. Se ensayó la DNA-PK en un experimento de titulación para determinar la concentración óptima de proteína para el ensayo de inhibición. Para calcular la CI_{50} de los compuestos, se añadieron diluciones en serie 1:3 de los compuestos a la enzima a una concentración fijada (2 U/ μ l). Se preincubó la enzima con el inhibidor y sustrato de ADN 200 μ M y se añadió, después, ATP a una concentración final 75 μ M. Se llevó a cabo la reacción durante 1 hora a 37 °C. Se añadieron secuencialmente el reactivo A y B a los pocillos y se incubaron las placas durante 30 min a TA. Se leyeron los recuentos de fluorescencia en un instrumento EnVision (Perkin Elmer) con los ajustes recomendados (550 y 590 nm como longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente). Se normalizaron los valores frente a la actividad de control incluida para cada enzima (concretamente, el 100 % de actividad de cinasa DNA_PK, sin compuesto). Se representaron estos valores frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a una curva de dosis-respuesta sigmoidea usando la aplicación logística de cuatro parámetros sigmoidea modelo para el software Activity Base.

Ejemplo 54: inhibición de la fosforilación de AKT (ensayo ELISA)

Puede usarse la inhibición de la fosforilación de AKT (ensayo ELISA) como medida de la actividad de PI3K y mTOR

en células. Se mide la actividad como los niveles endógenos de proteína fosfo-Akt1 (Ser473). Se siembran células U2OS de osteosarcoma en 96 placas de cultivo de tejido de recubrimiento con poli-D-lisina (18.000 células/pocillo). Después del tratamiento con diluciones en serie del compuesto durante 3 h, se fijan las células directamente en los pocillos con paraformaldehído al 4 %.

- 5 Después de la fijación, los pocillos individuales pasan por la misma serie de etapas usadas para una inmunotransferencia convencional; incluyendo bloqueo con BSA al 5 %, incubación con el anticuerpo de AKT primario 1/1000 (Ser 74) en PBS que contiene el 5 % de BSA a 4 °C durante una noche (señalización celular), lavado e incubación con el segundo anticuerpo de IgG HRP-anti-ratón durante 1 h a TA (Amersham). Después de la adición del sustrato quimioluminiscente de máxima sensibilidad SuperSignal ELISA Femto (Pierce), se leen los resultados usando un lector de placas de luminiscencia (Victor). Se establecieron los valores de CE₅₀ para los compuestos sometidos a ensayo.

En la Tabla 3 se muestra la actividad biológica de compuestos seleccionados en el ensayo bioquímico de PI3K α , mTOR y DNAPK.

Tabla 3

Ejemplo	CI ₅₀ de PI3K α (μ M)	CI ₅₀ de mTOR (μ M)	CI ₅₀ de DNAPK (μ M)
1	1,7	0,146	17,3
2	13,3	2,72	25,00
3	4,9	1,86	25,00
4	2,4	0,274	10,00
5	14,9	0,194	25,00
6	4,5	0,558	4,52
7	6,6	1,62	10,00
8	2,8	0,588	1,96
9	2,0	3,27	25,00
10	11,5	10,00	10,00
11	1,9	0,604	1,51
12	50,0	10,00	10,00
13	21,0	10,00	10,00
14	7,9	2,19	10,00
15	1,1	0,851	2,86
16	0,67	0,852	2,82
17	6,0	2,62	10,00
18	8,5	10,00	10,00
19	5,0	1,76	10,00
20	10,3	1,82	25,00
21	0,4	5,58	4,15
22	50,0	10,00	25,00
23	50,0	10,00	6,37
24	19,3	1,67	10,00

ES 2 670 674 T3

(continuación)

Ejemplo	CI50 de PI3Kα (μM)	CI50 de mTOR (μM)	CI50 de DNAPK (μM)
25	23,4	0,582	10,00
26	2,7	10,00	10,00
27	2,5	0,55	25,00
28	4,7	0,785	25,00
29	3,8	0,435	25,00
30	2,5	4,68	25,00
31	6,5	0,586	1,88
32	50,0	3,09	10,00
33	>10	1,93	25,00
34	23,3	0,808	25,00
35	6,95	2,35	10,00
36	12,5	10,00	25,00
37	16,9	4,4	25,00
38	2,39	0,275	7,21
39	2,17	1,24	3,18
40	1,67	0,279	10,00
41	6,9	0,381	10,00
42	6,55	0,412	10,00
43	10,6	>10	5,04
44	1,18	0,044	3,06
45	2,27	0,053	0,886
46	0,48	0,038	2,82
61	3,22	0,228	10,00
62	16,2	6,6	10,00
63	6,61	0,252	4,3
64	2,65	0,505	0,196
65	6,25	0,921	6,65
66	7,17	0,854	2,41
67	3,16	0,151	10,00
68	7,38	2,08	10,00
69	1,98	0,336	4,93
70	0,87	0,226	0,741
71	1,08	0,0993	10,00

(continuación)

Ejemplo	CI50 de PI3K α (μ M)	CI50 de mTOR (μ M)	CI50 de DNAPK (μ M)
72	0,82	0,0453	1,6
73	50,0	10,00	10,00
74	2,24	0,152	0,989
75	2,52	0,093	1,83
76	50,0	10,00	10,00
77	5,36	>10	10,00
78	4,49	0,047	
79	28,6	10,00	10,00
80	13,1	0,501	10,00
81	50,0	5,55	10,00
82	5,6	1,59	10,00
83	12,2	2,47	3,11
86	50,0	3,41	10,00
87	50,0	10,00	0,21
92	2,75	1,24	6,15
93	7,44	0,117	10,00
94	50,0	4,48	10,00
95	50,0	10,00	10,00
96	50,00	6,08	10,00
97	50,0	6,8	6,8
101	12,6	0,227	10,00
102	50,0	1,82	0,10
103	3,16	0,058	10,00
105	28,9	1,99	10,00
106	50,0	10,00	1,16
108	15,4	0,579	1,75
109	5,69	0,224	10,00
110	50,0	10,00	10,00
112	19,5	0,235	10,00
114	50,00	10,00	10,00

Ejemplo 55: evaluación de la capacidad de los compuestos de generar ADN monocatenario

La función celular principal de la ATR es la supresión del ER (López-Contreras, A. J. y Fernández-Capetillo, O. DNA Repair (Amst.) 9, 1249–1255 (2010)). A nivel molecular, el ER se define como la acumulación de grandes parches de ADN monocatenario. En células, el ADNmc se recubre rápidamente por proteína de replicación A (RPA). Por lo

tanto, el nivel de RPA unida a cromatina puede usarse como marcador vicario del ADNmc (Toledo, L. I. y *col.* Nat. Struct. Mol. Biol. 18, 721–727 (2011); López-Contreras, A. J. y *col.* Journal of Experimental Medicine (2012). doi:10.1084/jem.20112147).

5 Se muestra, en las Figuras 2(A) y 2(B), el efecto de los compuestos de los **Ejemplos 1, 2, 3 y 11** al nivel de RPA unida a cromatina. Los detalles son como siguen:

10 **(A)** la Figura 2(A) muestra el efecto del **Ejemplo 1** y el **Ejemplo 2** (1 μ M) sobre el nivel de RPA unida a cromatina. Se usaron los compuestos solos o en combinación con HU, un inhibidor de la ribonucleótido reductasa que agota las reservas de dNTP y es un inductor conocido de estrés replicativo. Se cuantificó la RPA unida a cromatina por microscopía de alto rendimiento, tal como se ha descrito anteriormente. Concordantemente con la inhibición de ATR, los tres compuestos pueden aumentar los niveles de RPA unida a cromatina y esta actividad se exacerba en gran medida en presencia de HU.

15 **(B)** La Figura 2(B) muestra el efecto del **Ejemplo 3** y el **Ejemplo 11** (1 μ M) en el aumento de los niveles de RPA unida a cromatina. Esto se cuantificó por microscopía de alto rendimiento, tal como se ha definido anteriormente. Concordantemente con la inhibición de ATR, los dos compuestos pueden aumentar los niveles de RPA unida a cromatina.

Ejemplo 56: evaluación de la actividad en la prevención del colapso de horquillas de replicación paradas

20 Uno de los papeles mejor conocidos de la ATR es prevenir la formación de roturas bicatenarias de ADN (DSB) en horquillas de replicación paradas (López-Contreras, A. J. y Fernández-Capetillo, O. DNA Repair (Amst.) 9, 1249–1255 (2010)). Para ensayar esta actividad, se efectuaron dos ensayos A, B). Ambos ensayos demuestran que los compuestos del **Ejemplo 1**, **Ejemplo 2**, **Ejemplo 3** y **Ejemplo 11** pueden promover robustamente la rotura de horquillas de replicación paradas con HU, lo que es concordante con su capacidad inhibidora de ATR.

25 **a.** En el primer ensayo, se expusieron células U2OS humanas (o no) a HU 2 mM para promover la parada de las horquillas de replicación. Se liberaron, después, las células en medios que contenían los compuestos del **Ejemplo 1** y el **Ejemplo 2** 1 μ M durante 16 h y se analizó el contenido de ADN por citometría de flujo midiendo la intensidad de fluorescencia del yoduro de propidio. Se trataron las células de control con el mismo volumen de DMSO.

30 Se muestran los resultados en la Figura 3(A) para los compuestos de los **Ejemplos 1 y 2**. La generación de roturas de ADN en células en replicación activaría el siguiente punto de control celular en G2, conduciendo a la detención del ciclo celular y a la acumulación de células en la fase G2. Concordantemente con esto, los compuestos del **Ejemplo 1** y el **Ejemplo 2** condujeron a una acumulación de células en la fase G2, lo que se potenciaba en gran medida si se exponían previamente a HU.

35 Se muestran los resultados en la Figura 3(B) para compuestos de los **Ejemplos 3 y 11**. La generación masiva de roturas de ADN en células en replicación evitaría que las células pasaran de la fase S, conduciendo a una acumulación de las células en esta etapa del ciclo celular. Concordantemente con esto, ambos compuestos condujeron a una acumulación de células en la fase intra-S.

40 **b.** Se cuantificó también la generación de DSB derivada del colapso de las horquillas paradas mediante la valoración de la formación de focos nucleares de la proteína de reparación de ADN 53BP1. Esta valoración de la inhibición de ATR se llevó a cabo mediante procedimientos descritos en la bibliografía (Toledo y *col.* Nat. Struct. Mol. Biol. 2011). La Figura 4(A) muestra el número de focos de 53BP1 que estaban presentes en células tratadas con inhibidores de ATR (para los **Ejemplos 1 y 2**) con o sin HU como en **a**. Tal como puede observarse en la Figura 4(A), la presencia de compuesto del **Ejemplo 1** o del **Ejemplo 2** 1 μ M condujo a la formación masiva de focos de 53BP1 en células tratadas con HU (2 mM).

45 La Figura 4(B) muestra el número de focos de 53BP1 que estaban presentes en células tratadas con inhibidores de ATR (para los **Ejemplos 3 y 11**). Tal como se observa en las imágenes extraídas de células tratadas como en **a**, la presencia de **Ejemplo 3** o **Ejemplo 11** 1 μ M condujo a una formación masiva de focos de 53BP1. Concordantemente con su capacidad inhibidora de ATR, ambos ensayos ejemplifican que los **Compuestos 3 y 11** pueden promover robustamente la parada y rotura de las horquillas de replicación.

Ejemplo 57: ensayo de unión a hERG

50 El gen hERG codifica una proteína de canal iónico localizada en el corazón. Está implicada en la coordinación del latido cardíaco debido a su capacidad de conducir la corriente eléctrica. La interacción con este canal de hERG puede causar la prolongación del QT. Esta prolongación podría conducir a arritmias ventriculares. Por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud se caracterizaron según el siguiente ensayo.

55 Se obtuvieron los kits de prueba Predictor hERG Assay a través de Invitrogen (Carlsbad, CA). Se llevó a cabo el ensayo de unión según las instrucciones del kit. Se realizaron las mediciones de polarización de fluorescencia usando un lector de microplacas EnVision de Perkin-Elmer Instruments. Se calcularon los valores de polarización automáticamente usando el software Activity Base. Se publica una descripción del ensayo por Piper, y *col.* Assay & Drug Dev. Tech. 6, 213 (2008).

En la Tabla 4 se muestran los datos de Cl_{50} (en micromolar) para compuestos seleccionados:

Tabla 4

Compuesto	Cl_{50} de hERG (mM)
Ej. 3	6
Ej. 11	4

Ejemplo 58: ensayo de inhibición de CYP

5 Los citocromos P450 (CYP450) son una superfamilia de enzimas que catalizan el metabolismo oxidativo de un conjunto diverso de productos químicos hidrófobos, incluyendo la mayoría de fármacos terapéuticos. El ensayo P450-Glo basado en luciferasa (Promega, V9770, V9790, V9880, V9890, V9770) emplea sustratos de sonda CYP450 luminogénicos (luciferina-IPA, luciferina-ME, luciferina-H, luciferina-BE, luciferina-ME EGE, luciferina-H EGE y luciferina-PPXE) que son derivados de luciferina de escarabajo, un sustrato de las enzimas luciferasa. Los
10 derivados no son sustratos de luciferasa, pero se convierten mediante P450 en luciferina, que, a su vez, reacciona con la luciferasa para producir una cantidad de luz que es directamente proporcional a la actividad de P450. El ensayo mide la inhibición de CYP dependiente de la dosis por compuestos de ensayo contra enzimas CYP recombinantes expresadas en células de insecto. La reacción de CYP se efectúa incubando un sustrato de CYP luminogénico con una enzima CYP y un sistema de regeneración de NADH y, después, se añade el reactivo de
15 detección de luciferina reconstituido. Este reactivo detiene simultáneamente la reacción de CYP e inicia una señal luminiscente de tipo resplandor con una semivida mayor de 4 horas. La reacción de luciferasa de tipo resplandor produce una señal estable que elimina la necesidad de una detección de luminiscencia estrictamente cronometrada.

Se sometieron a ensayo cinco isoformas de CYP (0,5 pmol), a saber, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 (cada isoforma se sometió a ensayo en una placa de ensayo separada). Cada placa de ensayo contenía varios compuestos a dos
20 concentraciones (10 μ M y 1 μ M), con dos repeticiones a cada concentración o un pequeño número de compuestos por placa en la respuesta a la dosis por duplicado (50, 16,5, 5,4, 1,8, 0,6, 0,2, 0,066, 0,022, 0,007 μ M). Además, cada placa de ensayo contenía 8 concentraciones diferentes de un inhibidor específico de isoforma (furafilina, sulfafenazol, *N*-3-bencilnirvanol, quinidina y ketoconazol como inhibidores de CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, respectivamente), con dos repeticiones a cada concentración. Se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo y los inhibidores de referencia a una concentración final de DMSO del 0,5 %. La placa de ensayo incluía 8 repeticiones de un control de vehículo que contenía DMSO al 0,5 %/H₂O. Se preincubaron las membranas que contenían las CYP, compuesto de ensayo y sustrato de sonda durante 10 min a 37 °C en ausencia de NADPH, se añadió, después, NADPH seguido de incubación durante 60 minutos a 37 °C; se terminó la reacción mediante la adición de
30 reactivo de detección de luciferina. Después de 20 min de incubación a 37 °C, se leyó la placa de ensayo en el lector Envision 2104 Multilable. Se normalizaron los valores frente a la actividad de control incluida para cada CYP. Se representaron estos valores frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a una curva de dosis-respuesta sigmoidea usando la aplicación logística de cuatro parámetros sigmoidea modelo para el software Activity Base.

Inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4

35 Se preincubaron microsomas hepáticos humanos (0,1 mg/ml) y compuesto de ensayo (0,01, 0,1, 0,4, 1, 4, 10, 50 μ M a una concentración final de DMSO del 0,2 %) o DMSO durante 30 minutos en ausencia y presencia de NADPH o experimentaron una preincubación a 0 min. Se añadió, después, midazolam (2,5 μ M) a las incubaciones. Después de 5 minutos, se añadió metanol con patrones internos. Se analizaron las muestras por CL/EM/EM para controlar la formación de 1'-hidroximidazolam. Se determinaron los valores de Cl_{50} .

40 En la Tabla 5 se muestran los datos de Cl_{50} (en unidades micromolares) para cinco isoformas de CYP para compuestos seleccionados:

Tabla 5

Compuesto	P450-1A2	P450-2C19	P450-2C9	P450-2D6	P450-3A4
Ej. 3	>50	>50	>50	>50	>50
Ej. 11	>50	>50	34	>50	39

Ejemplo 59: farmacocinética

Para determinar el destino de los compuestos *in vivo*, se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos usando ratones BALB-c hembra de 10 semanas. Se disolvieron los compuestos en vehículos seleccionados a una concentración calculada para administrar la dosis seleccionada en 0,1 ml. Se administraron a los animales por vía intravenosa y oral (por sonda nasogástrica) y se sacrificaron en diferentes puntos temporales (n= 3 en cada punto temporal). Los puntos temporales son 0,08, 0,25, 0,5, 1, 4 y 8 h, para la rama intravenosa, y 0,08, 0,16, 0,25, 0,5, 1, 4, 8 y 24 h, para la rama oral. Se extrajo sangre y se procesó el plasma, que se analizó y cuantificó mediante espectrometría de masas en tándem acoplada con cromatografía líquida. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos ajustando los datos experimentales a un modelo de compartimentos usando el software Winnonlin para análisis farmacocinético. Se estimaron los parámetros como sigue: área bajo la curva (AUC); semivida plasmática del producto ($t_{1/2}$); aclaramiento plasmático (Cl); volumen de distribución (Vd); MRT (tiempo promedio de permanencia); biodisponibilidad (F%); concentración plasmática máxima después de administración oral (C_{máx}); tiempo al que aparece la C_{máx} (T_{máx}).

La Figura 5 muestra los parámetros y perfil farmacocinéticos en ratones Balb-c después de la administración i.v. (1 mg/kg) y oral (10 mg/kg) del Ejemplo 11 formulado en el 10 % de *N*-metil-2-pirrolidona, el 50 % de polietilenglicol 300 y el 40 % de solución salina. Se sacrificaron tres ratones en cada punto temporal.

La Figura 6 muestra los parámetros y perfil farmacocinéticos en ratones Balb-C después de la administración i.v. y oral del Ejemplo 3 formulado en el 10 % de *N*-metil-2-pirrolidona, el 50 % de polietilenglicol 300 y el 40 % de solución salina. Se sacrificaron tres ratones en cada punto temporal.

Ejemplo 60: valoración de la eficacia *in vivo*

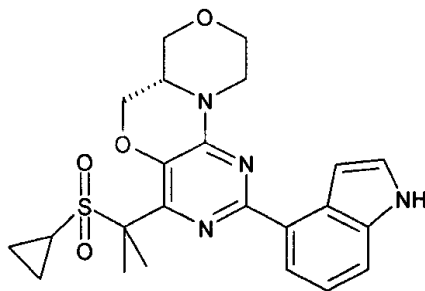
Se midió *in vivo* la eficacia de los compuestos de la invención solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos implantando aloinjertos o xenoinjertos de células cancerosas en roedores y tratando los animales vehículos de tumor con los compuestos solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos. Se obtuvieron resultados variables dependiendo, entre otros, de la línea celular, la presencia o ausencia de estrés replicativo o determinadas mutaciones en las células tumorales, la secuencia de administración de un compuesto y agente quimioterapéutico y el régimen de dosificación.

La Figura 7 muestra el volumen tumoral durante 33 días en cohortes de ratones C57BL/6 de 8-10 semanas inyectados por vía intravenosa con células de linfoma E μ myc. Se controló en los ratones receptores la formación de tumor mediante la presencia de células tumorales en la sangre (medición de LDH) y dos veces por semana mediante la palpación de los nódulos linfáticos preescapular y cervical y una vez por semana por medición de sonografía del tamaño de los nódulos linfáticos torácicos. Se agruparon los ratones (8 ratones por grupo) y se trataron por vía oral con vehículo (10 % de *N*-metil-2-pirrolidona, 90 % de polietilenglicol 300) y 25 y 50 mg/kg del Ejemplo 11 formulado en el mismo vehículo, una vez al día durante 2 días por semana la primera semana y 5 días la segunda y tercera semanas. Se realizó la eficacia del tratamiento evaluando el peso relativo de todos los tejidos tumorales (bazo, nódulos linfáticos salivares, nódulos linfáticos mamarios, timo y nódulos linfáticos mesentéricos) frente al peso corporal restando el peso relativo de los mismos tejidos normales. Las barras representan el error estándar de la media (n=8).

La dosificación de las cohortes comenzó el día 12 después de la inyección de las células tumorales, cuando todos los ratones mostraban un aumento de los niveles sanguíneos de LDH con respecto a los ratones no inoculados. En comparación con el control de vehículo, las dosis del Ejemplo 11 tenían el efecto de retrasar el crecimiento tumoral, con un retardo aumentado a dosis mayores. A la dosis mínima de 25 mg/kg, se obtuvo una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) del 53 % el día 33, en comparación con el vehículo, y la dosis máxima de 50 mg/kg demostró una ICT del 74 %.

La Figura 8 muestra el volumen tumoral durante 22 días en cohortes de ratones C57BL/6 de 8-10 semanas inyectados por vía intravenosa con células de linfoma E μ myc y dosificados por vía oral una vez al día (2 días por semana la primera semana, 5 días por semana la segunda semana y 2 días por semana la tercera semana) durante 13 días partiendo del día 0 con: vehículo (10 % de *N*-metil-2-pirrolidona, 90 % de polietilenglicol 300) y 25 mg/kg de Ejemplo 3 formulado en el mismo vehículo (7 ratones por grupo).

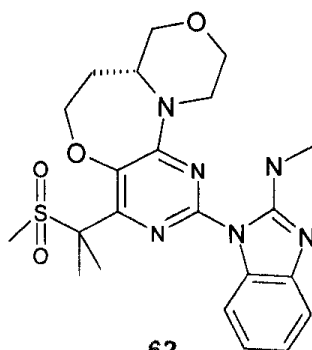
La dosificación de las cohortes comenzó el día 10 después de la inyección de las células tumorales, cuando todos los ratones mostraban un aumento de los niveles sanguíneos de LDH con respecto a los ratones no inoculados. En comparación con el control de vehículo, la dosis del Ejemplo 3 tenía el efecto de retrasar el crecimiento tumoral. A 25 mg/kg, se obtuvo una ICT del 46 % el día 23, en comparación con vehículo.

Ejemplo 61**61**

El Ejemplo **61** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para el Ejemplo **4**, usando como precursor 3(*R*)-hidroximetilmorfolina.

5 CL-EM1: $t_R = 5,26$ min, EM: 455,2 [M+H]⁺.

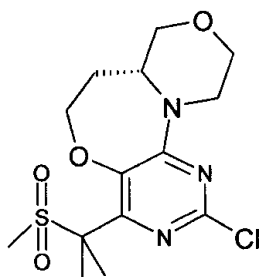
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,20 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 3,74 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,19 – 3,12 (m, 2H), 2,72 – 2,67 (m, 1H), 1,92 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 1,01 – 0,77 (m, 4H).

10 Ejemplo 62**62**

El ejemplo **62** se sintetizó siguiendo la misma ruta de síntesis que la usada para el Ejemplo **31**, pero usando el Producto intermedio **XLI** con N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina

CL-EM1: $t_R = 2,92$ min, EM: 473,3 [M+H]⁺.

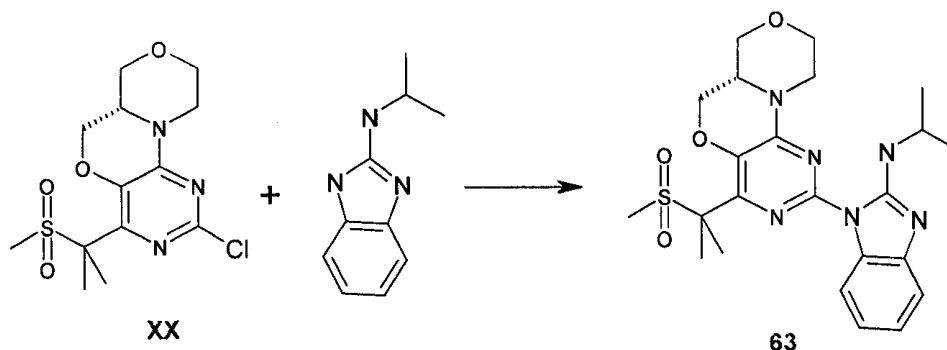
15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,19-8,14 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 4,08 – 3,90 (m, 3H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,60 (ddd, J = 12,5, 9,1, 3,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,01 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

Producto intermedio XLI**XLI**

20

El Producto intermedio **XLI** se sintetizó siguiendo la misma ruta de síntesis que la usada para el Producto intermedio **2-VII**, por reacción de alquilación con yodometano en presencia de terc-butóxido del Producto intermedio **2-II** quiral.

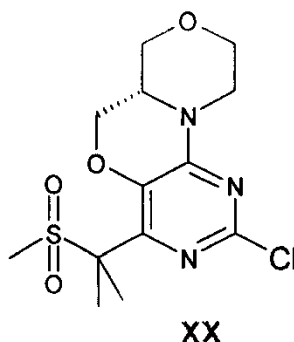
Ejemplo 63



A una mezcla de Producto intermedio **XX** (70 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió (1H-benzimidazol-2-il)-isopropil-amina (65 mg, 0,4) y Cs_2CO_3 (200 mg, 0,6 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un tubo de alta presión durante 6 días. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5), eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 50 % al 100 % en EtOAc). El producto requerido se recuperó como un sólido de color blanco y se trituró con dietil éter. El sólido insoluble se separó por filtración y se secó al vacío (33 mg, 33 %).

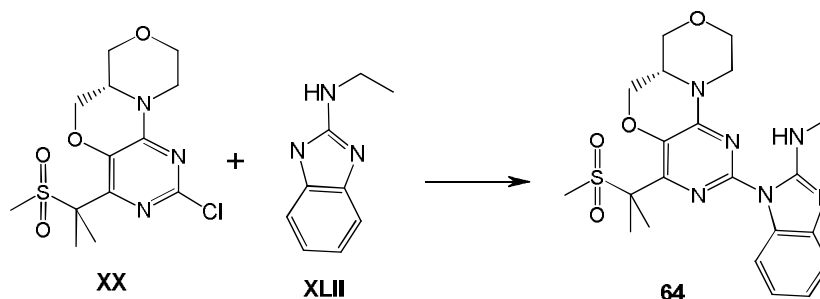
CL-EM1: $t_R = 3,34$ min, EM: 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,17 – 3,71 (m, 5H), 3,50 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 19,4, 8,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Producto intermedio **XX**

15 El Producto intermedio **XX** se sintetizó siguiendo la misma ruta de síntesis que la usada para el Producto intermedio **X**, pero usando como precursor 3(R)-hidroximetilmorfolina.

Ejemplo 64



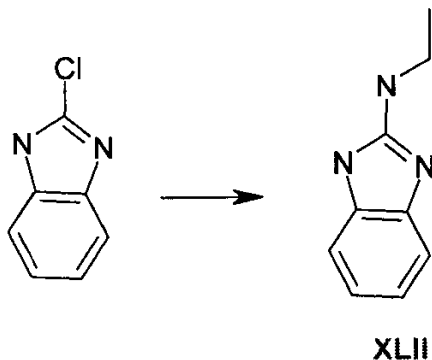
20 A una mezcla de Producto intermedio **XX** (80 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió Producto intermedio **XLII** (75 mg, 0,4) y Cs_2CO_3 (225 mg, 0,7 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un tubo de alta presión durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con agua y EtOAc. Las diferentes capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO_3 , una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5), eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 25 % al 100 % en EtOAc) y se volvió a purificar por HPLC semipreparativa. El producto requerido se recuperó como un sólido de color blanco.

25 CL-EM1: $t_R = 3,19$ min, EM: 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,09 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J =

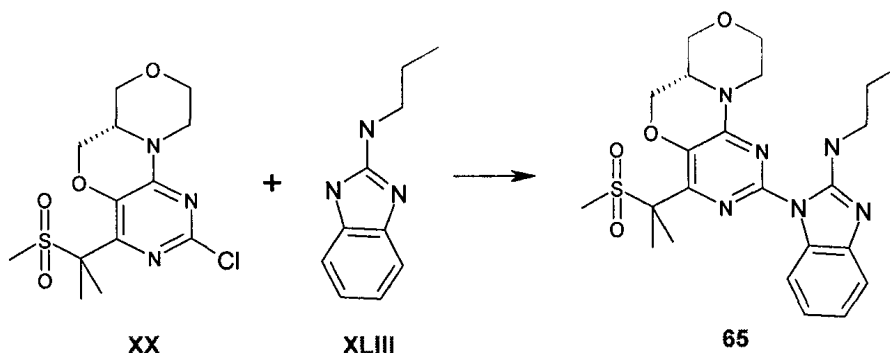
7,7 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,43 – 4,25 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 3,95 – 3,70 (m, 3H), 3,58 – 3,32 (m, 3H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,02 – 1,84 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Producto intermedio XLII



5 Una mezcla de 2-clorobencimidazol (150 mg, 0,9 mmol) y etilamina al 70 % en agua (0,4 ml) en ACN (0,5 ml) se calentó en irradiación por microondas durante 45 minutos a 160 °C (Biotage, Abs. Level VH). Se retiraron los disolventes al vacío. El producto bruto se suspendió en una mezcla disolvente 1:1 de CHCl₃/iPrOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dejando un aceite transparente (75 mg; 65 %).

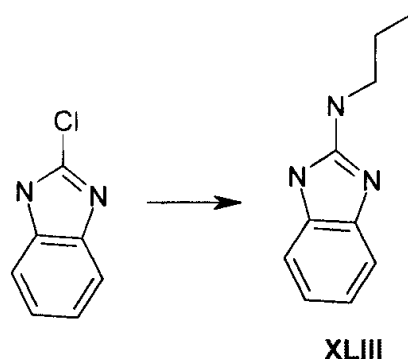
Ejemplo 65



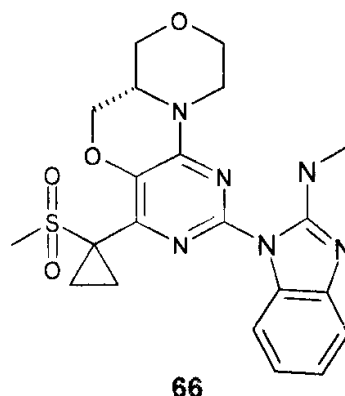
15 A una mezcla de Producto intermedio **XX** (75 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) se añadió Producto intermedio **XLIII** (76 mg, 0,4) y Cs₂CO₃ (210 mg, 0,6 mmol). La reacción se calentó a 115 °C en un tubo de alta presión durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con agua y EtOAc. Las diferentes capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO₃, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5), eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 25 % al 100 % en EtOAc) y se volvió a purificar por HPLC semipreparativa. El producto requerido se recuperó como un sólido de color blanco.

20 CL-EM1: t_R = 3,32 min, EM: 487,2 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,12 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42 – 4,21 (m, 2H), 3,99 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,96 – 3,69 (m, 3H), 3,50 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,59 (dd, J = 14,5, 7,3 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

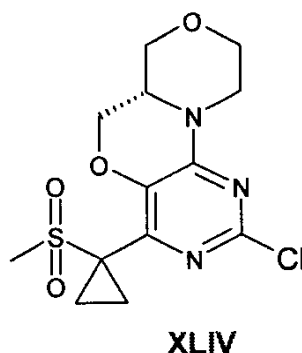
25

Producto intermedio XLIII

5 Una mezcla de 2-clorobencimidazol (100 mg, 0,6 mmol) y propilamina (0,3 ml, 3,2 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml) se calentó bajo irradiación por microondas durante 50 min a 160 °C (Biotage, Abs. Level VH). Se retiraron los disolventes al vacío, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolutes Si 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de MeOH/DCM (del 0 % al 5 % en MeOH). El producto final requerido se recuperó como un aceite incoloro (90 mg; 78 %).

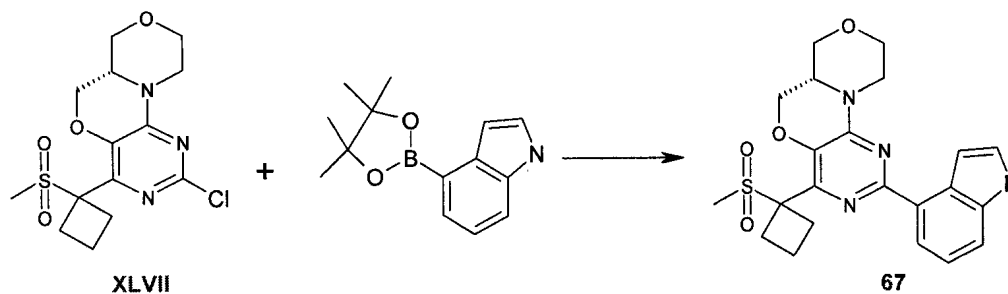
Ejemplo 66

10 El Ejemplo **66** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Ejemplo **8** a partir del Producto intermedio **XLIV** en acetonitrilo como disolvente.
 CL-EM1: $t_R = 3,00$ min, EM: 457,2 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 3,50 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 22,2, 11,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,63 (s, 2H), 1,36 (s, 2H).

Producto intermedio XLIV

20 El Producto intermedio **XLIV** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Producto intermedio **XXV** usando como precursor 3(R)-hidroximetilmorfolina.

Ejemplo 67

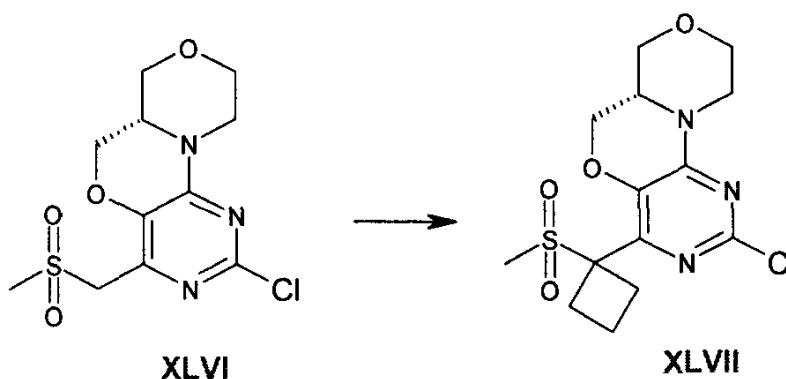


Una mezcla de Producto intermedio **XLVII** (100 mg, 0,30 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (81 mg, 0,33 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PdPPh}_3)_2$ (20 mg, 0,03) y 0,6 ml de Na_2CO_3 (acuoso 2 M) en dioxano (2,0 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla oscura se filtró a través de una almohadilla de Celite aclarando con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía Biotage en columna ultrarrápida eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 25 % al 75 % en EtOAc). El producto deseado se volvió a purificar por HPLC preparativa. El compuesto final requerido **67** se recuperó como un sólido de color blanco.

CL-EM1: $t_R = 5,05$ min, EM: 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

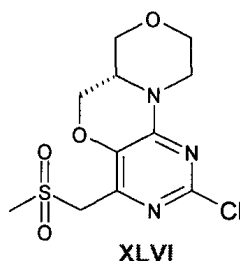
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,14 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 10,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 2H), 3,67 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,50 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,23 – 3,00 (m, 2H), 2,99 – 2,80 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,09 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,80 (m, 1H).

Producto intermedio XLVII



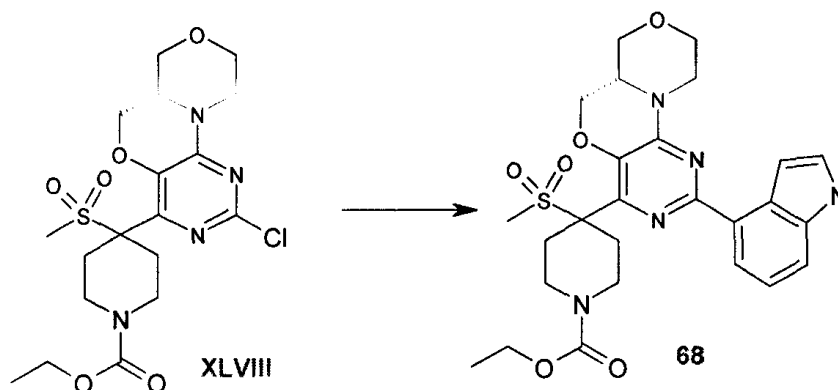
Una mezcla de Producto intermedio **XLVI** (30 mg, 0,1 mmol) 1,3-dibromopropano (22 μl , 0,21 mmol), TBAB (6 mg) y una solución acuosa 10 M de NaOH (0,1 ml) en tolueno (1 ml) se calentó en un tubo de alta presión a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc/agua. Las diferentes capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo de color amarillo proporcionó el Producto intermedio **XLVII**.

Producto intermedio XLVI



El Producto intermedio **XLVI** se sintetizó siguiendo un protocolo similar al usado para el Producto intermedio **IX** usando como precursor 3(R)-hidroximetilmorfolina.

Ejemplo 68

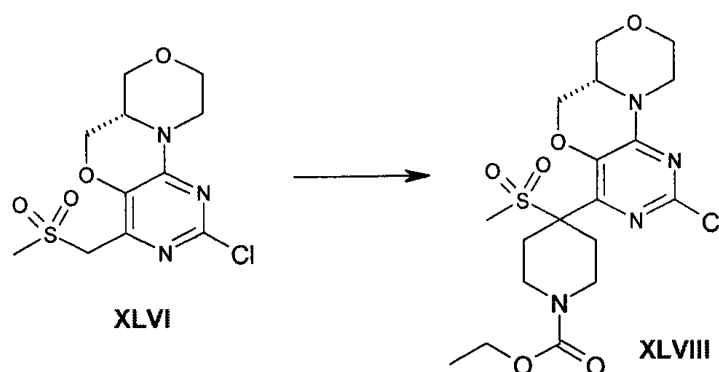


Una mezcla de Producto intermedio **XLVIII** (110 mg, 0,24 mmol), pinacol éster de ácido indol-4-borónico (70 mg, 0,28 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PdPPh}_3)_2$ (17 mg, 0,02) y 0,5 ml de Na_2CO_3 (acuoso 2 M) en dioxano (2,0 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla oscura se filtró a través de una almohadilla de Celite aclarando con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 15 % al 100 % en EtOAc). El Ejemplo **68** se recuperó como un sólido de color blanco.

CL-EM1: $t_R = 5,14$ min, EM: 542,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

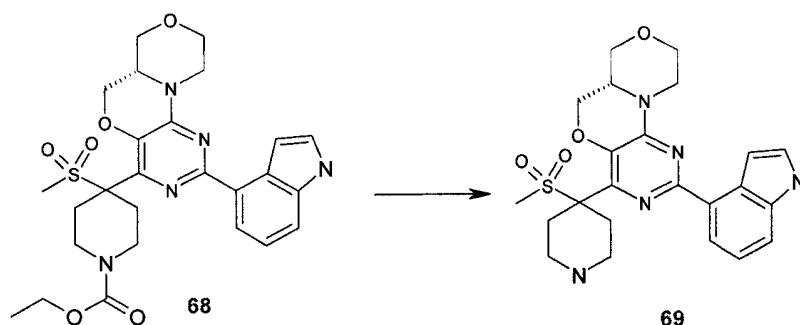
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,23 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 10,9, 3,2$ Hz, 1H), 4,09 – 3,07 (m, 7H), 3,78 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,32 – 3,08 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,80 (dd, $J = 15,3, 11,7$ Hz, 1H), 2,06 – 1,84 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Producto intermedio XLVIII



Una mezcla de Producto intermedio **XLVI** (200 mg, 0,6 mmol), éster de ácido bis-(2-cloro-etil)-carbámico (335 μl , 1,5 mmol), TBAB (40 mg) y una solución acuosa 10 M de NaOH (0,6 ml) en tolueno (2 ml) se calentó en un tubo de alta presión a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con agua y EtOAc. Las diferentes capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 10 g) eluyendo con un sistema disolvente de EtOAc/ciclohexano (del 25 al 75 % en EtOAc). El compuesto final requerido **XLVIII** se recuperó como sólido de color crema (100 mg, 33 %).

Ejemplo 69

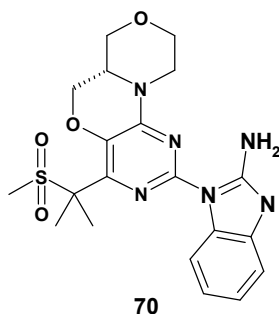


Una mezcla de **68** (60 mg, 0,11 mmol) con LiOH (60 mg, 1,4 mmol) en una mezcla disolvente de MeOH/2-propanol (1:1, 2 ml) se calentó bajo irradiación por microondas durante 150 min a 160 °C (Biotage Abs. Level VH). Los disolventes se retiraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute Si II 5 g) eluyendo con un sistema disolvente: primero MeOH/DCM (del 0 % al 5 % en MeOH) y, después, con NH₃ en MeOH/DCM (5 % de la solución NH₃ 7 N en MeOH). El producto final requerido **69** se recuperó como un sólido de color blanco (15 mg, 28 %).

CL-EM1: t_R = 2,54 min; 2,71 min, EM: 470,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,15 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 10,5, 2,9 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 – 3,64 (m, 3H), 3,51 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 4H), 2,91 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 70

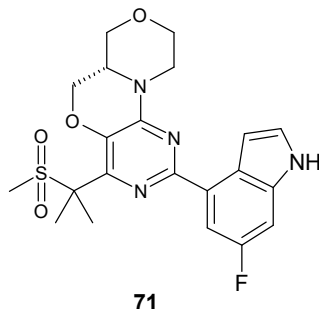


El Compuesto **70** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **11** por reacción de un Producto intermedio **XX** quiral con 2-aminobencimidazol (disolvente acetonitrilo, 130 °C durante 3 días).

CL-EM1: t_R = 2,983 min, EM 445,20 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (s ancho, 2H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 15,1, 7,7 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,79 (m, 3H), 3,56 (td, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

Ejemplo 71

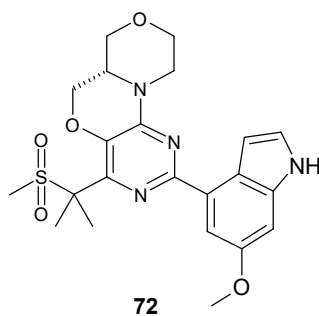


El Compuesto **71** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **1** a partir de la reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XX** quiral con pinacol éster 6-fluoro indol-4-borónico.

CL-EM1: t_R = 5,14 min; EM: 447,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,29 (bs, 1H), 7,74 (dd, J=11,4, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (bt, J=2,5 Hz, 1H), 7,31 (bs, 1H), 7,26 (dd, J=9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,57 (bd, J=12,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=10,8, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (bd, J=11,2 Hz, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,55 (bt, J=11,2 Hz, 1H), 3,25-3,09 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,87 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 72

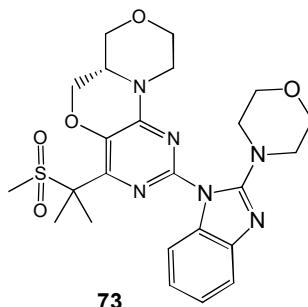


El Compuesto **72** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **1** a partir de la reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XX** quiral con pinacol éster 6-metoxi indol-4-borónico.

CL-EM1: $t_R = 4,89$ min; EM: 459,3 [M+H]⁺

- 5 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,00 (bs, 1H), 7,60 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,27 (bt, J=2,5 Hz, 1H), 7,19 (bs, 1H), 7,00 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,56 (bd, J=12,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J=10,8, 3,3 Hz, 1H), 4,06 (bd, J=11,5 Hz, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,56 (bt, J=11,6 Hz, 1H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,86 (s, 3H) ppm.

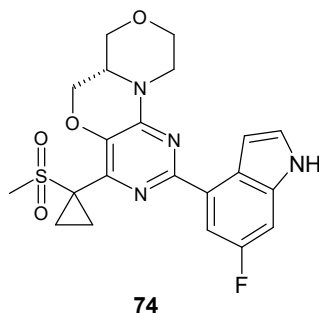
Ejemplo 73



- 10 El Compuesto **73** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **11** por reacción de un Producto intermedio **XX** quiral con 2-morfolin-4-il-1H-benzimidazol (disolvente acetonitrilo, 130 °C durante 3 días).

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 15,6, 8,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,77 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,27 – 3,07 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).
CL-EM1: $t_R = 3,167$ min, EM: 515,30 [M+H]⁺.

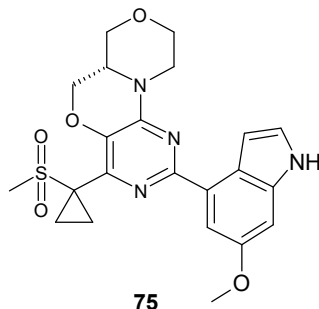
Ejemplo 74



- 20 El Compuesto **74** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **6** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLIV** quiral con pinacol éster 6-fluoro indol-4-borónico.

CLEM 1 = $t_R = 4,825$ min, EM: 445,2 [M+H]⁺

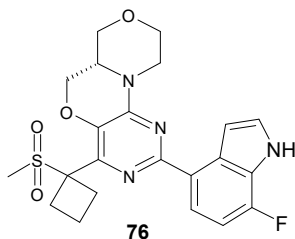
- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 13,4, 6,2 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 11,9, 9,2 Hz, 1H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,55 – 1,43 (m, 2H), 1,20 – 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 75

El Compuesto **75** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **6** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLIV** quiral con pinacol éster 6-metoxi indol-4-borónico.

5 CLEM 1 = $t_R = 4,311$ min, EM: 457,1 [M+H]⁺

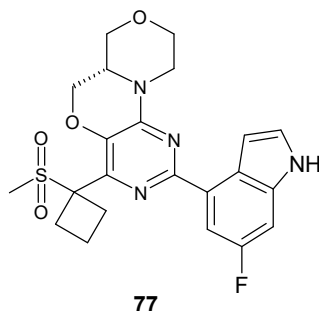
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,19 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 2H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,75 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,29 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,89 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 3,8 Hz, 2H).

10 Ejemplo 76

El Compuesto **76** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **67** a partir de reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XLVII** quiral con pinacol éster 7-fluoro indol-4-borónico.

15 CL-EM1, $t_R = 6,09$ min, EM: 459,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 10,1, 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,9, 2,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 13,1, 1,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,75 (dt, J = 9,5, 3,3 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,20 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,11 (td, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

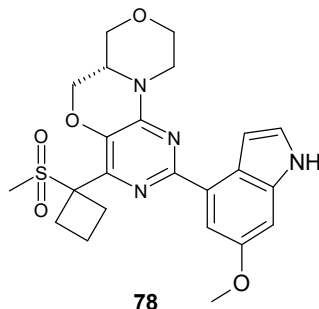
Ejemplo 77

20

El Compuesto **77** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **67** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLVII** quiral con pinacol éster 6-fluoro indol-4-borónico.

25 CL-EM1, $t_R = 5,24$ min, EM: 459,1 [M+H]⁺

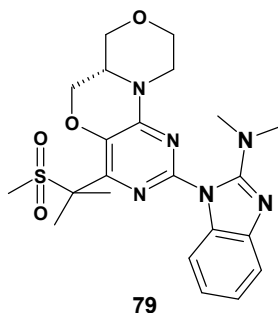
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,28 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 13,2, 1,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (td, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

Ejemplo 78

El Compuesto **78** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **67** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLVII** quiral con pinacol éster 6-metoxi indol-4-borónico.

5 CL-EM1: $t_R = 4,95$ min, EM: 471,1 [M+H]⁺

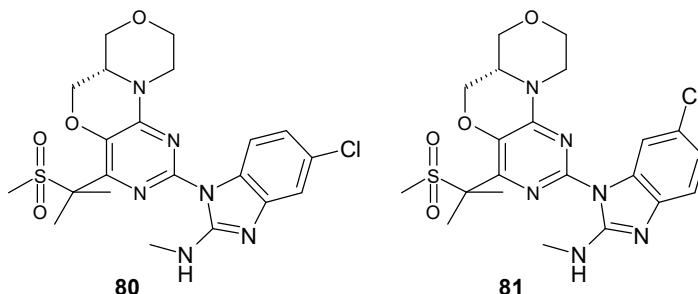
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,56 (td, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

10 Ejemplo 79

El Compuesto **79** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **11** por reacción de un Producto intermedio **XX** quiral con 1H-benzimidazol-2-amina, N,N-dimetilo (disolvente acetonitrilo, 130 °C durante 3 días).

15 CL-EM1: $t_R = 2,820$ min, EM: 473,30 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 25,1, 11,5 Hz, 2H), 4,03 – 3,87 (m, 3H), 3,82 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 1,81 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplos 80, 81

20 Los Compuestos **80** y **81** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **11** por reacción de un Producto intermedio **XX** quiral con 5-cloro-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

Ejemplo 80:

25 CL-EM1: $t_R = 3,602$ min, EM: 493,10 [M+H]⁺.

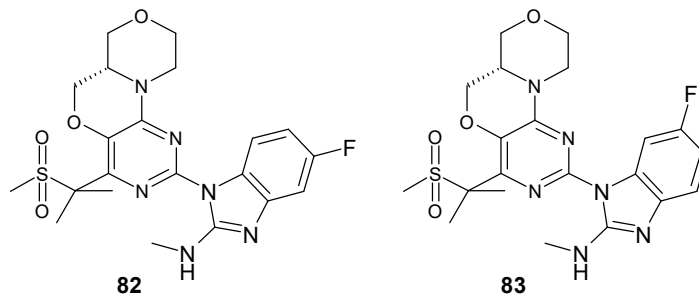
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,81 (m, 3H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 1,84 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

Ejemplo 81:

CL-EM1: $t_R = 3,651$ min, EM 493,10 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 10,6, 2,9$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,08 – 3,78 (m, 4H), 3,56 (dd, $J = 11,7, 9,6$ Hz, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,03 (s ancho, 6H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

5

Ejemplos 82 y 83

Los Compuestos **82** y **83** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **11** por reacción de un Producto intermedio **XX** quiral con 5-fluoro-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

Ejemplo 82:

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,98$ (q, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J= 9,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J= 8,7, 5,1$ Hz, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 4,33 (dd, $J= 10,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,23 (bd, $J= 12,9$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J= 11,7, 3,3$ Hz, 1H), 3,89-3,69 (m, 3H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,91 (d, $J= 5,0$ Hz, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,72 (s, 3H) ppm.

CL-EM 1: $t_R = 3,18$ min; EM: 477,1 $[M+H]^+$

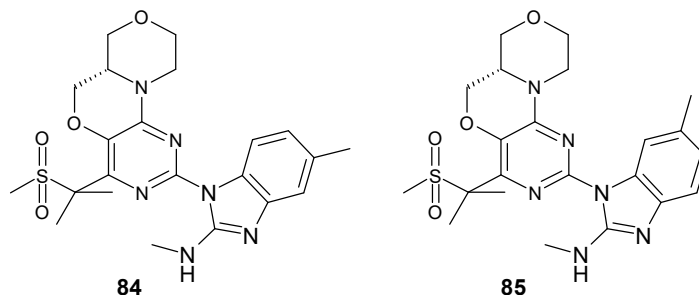
15

Ejemplo 83:

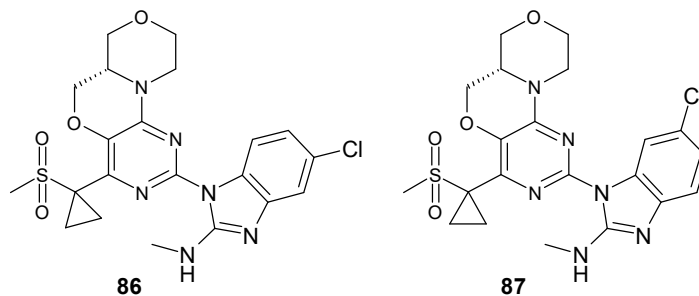
RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,29$ (q, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J= 8,7, 5,1$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J= 9,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,78 (td, $J= 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,09-3,78 (m, 4H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,02 (d, $J= 4,8$ Hz, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,81 (s, 3H) ppm.

CL-EM 1: $t_R = 3,27$ min; EM: 477,1 $[M+H]^+$

20

Ejemplos 84 y 85

Los Compuestos **84** y **85** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **11** por reacción de un Producto intermedio **XX** quiral con 5-metil-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

Ejemplos 86 y 87

Los Compuestos **86** y **87** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **66** por reacción de un Producto intermedio **XLIV** quiral con 5-cloro-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

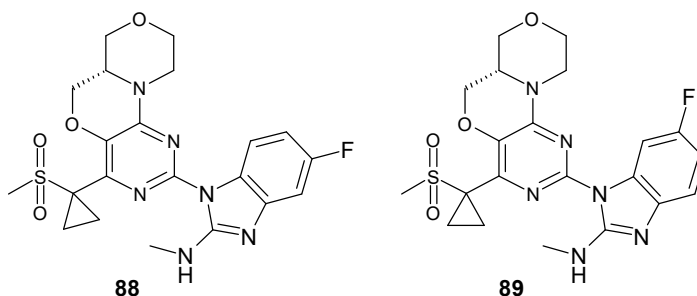
Ejemplo 86:

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7,98 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,71 – 3,53 (m, 1H), 3,38 (dd, $J = 14,7, 7,9$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 19,6, 13,6$ Hz, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 6H), 1,48 (s, 2H), 1,21 (s, 2H).
CLEM 1 = $t_R = 3,53$ min, EM: 491,1[M+H]⁺

Ejemplo 87:

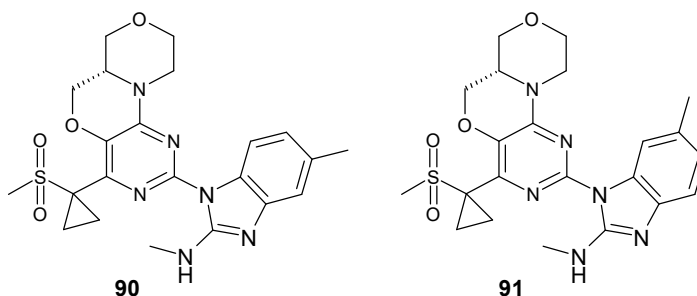
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 10,9, 3,3$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,89 – 3,73 (m, 1H), 3,57 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,29 – 3,13 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 6H), 1,69 (s, 2H), 1,42 (s, 2H).
CLEM 1: $t_R = 3,59$ min, EM: 491,1 [M+H]⁺

15 **Ejemplos 88 y 89**



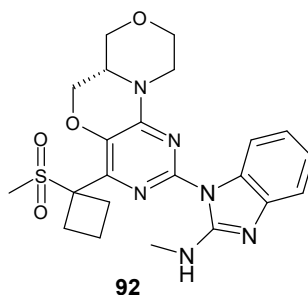
Los Compuestos **88** y **89** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **66** por reacción de un Producto intermedio **XLIV** quiral con 5-fluoro-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

Ejemplos 90 y 91



- 20 Los Compuestos **90** y **91** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **66** por reacción de un Producto intermedio **XLIV** quiral con 5-metil-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

Ejemplo 92

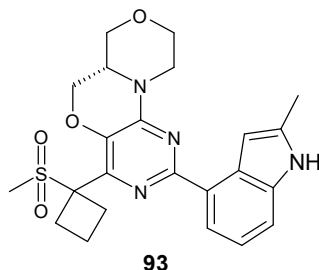


- 25 El Compuesto **92** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis de los Ejemplos **90**, **91** por reacción de un Producto intermedio **XLVII** quiral con N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 10,9, 8,4 Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,58 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,16 (dd, J = 19,0, 10,1 Hz, 1H), 1,90 (m 1H).

5 CLEM1: t_R = 3,19 min; EM= 471,0 [M+H] $^+$.

Ejemplo 93

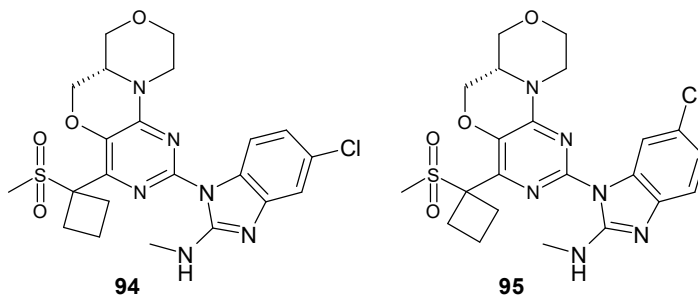


El Compuesto **93** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **67** a partir de reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XLVII** quiral con pinacol éster 2-metil indol-4-borónico.

10 CL-EM1, t_R = 5,13 min, EM: 455,1 [M+H] $^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 13,0, 1,3 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,73 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,0, 9,1 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

15 Ejemplos 94 y 95



Los Compuestos **94** y **95** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis de los Ejemplos **90**, **91** por reacción de un Producto intermedio **XLVII** quiral con 5-cloro-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

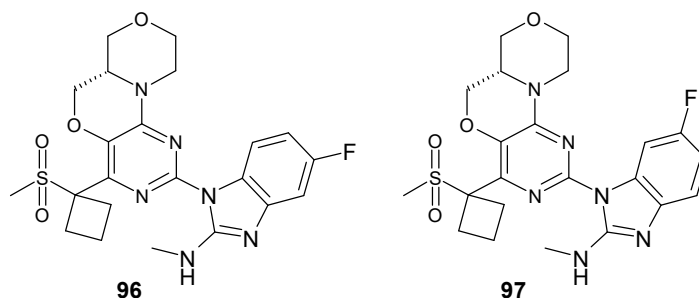
20 Ejemplo 94:

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,24 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,16 (dd, J = 19,2, 10,0 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H). CLEM1: t_R = 3,88 min; EM = 505,1 [M+H] $^+$

25 Ejemplo 95:

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,11 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,59 (td, J = 12,0, 2,6 Hz, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (m, 1H). CLEM1: t_R = 3,81 min; EM= 505,0 [M+H] $^+$

30 Ejemplos 96 y 97



Los Compuestos **96** y **97** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis de los Ejemplos **90**, **91** por reacción de un Producto intermedio **XLVII** quiral con 5-fluoro-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

5 Ejemplo 96:

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,03 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,17 (dd, J = 19,7, 9,2 Hz, 1H), 1,90 (m, 1H).

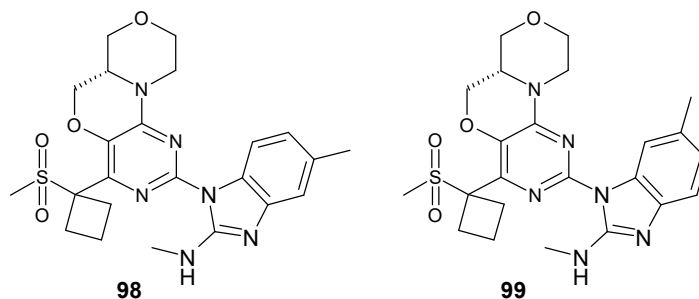
10 CL-EM1, t_R = 3,36 min, EM= 489,1[M+H]⁺

Ejemplo 97:

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,24 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,22 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

15 CL-EM1, t_R = 3,46 min, EM= 489,1[M+H]⁺

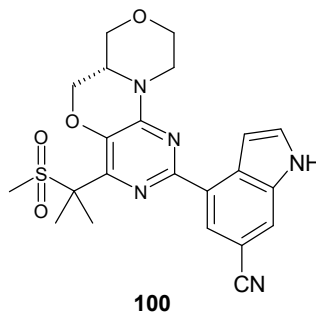
Ejemplos 98 y 99



Los Compuestos **98** y **99** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis de los Ejemplos **90**, **91** por reacción de un Producto intermedio **XLVII** quiral con 5-metil-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

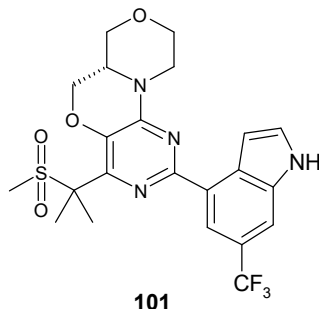
20

Ejemplo 100



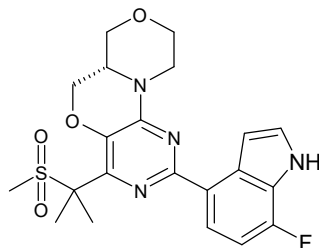
El Compuesto **100** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **1** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XX** quiral con pinacol éster 6-ciano indol-4-borónico.

25

Ejemplo 101

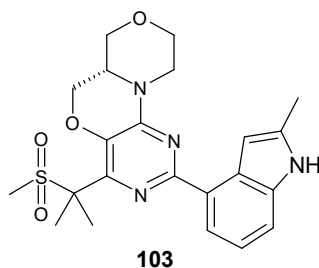
El Compuesto **101** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo 1 a partir de reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XX** quiral con pinacol éster 6-trifluorometil indol-4-borónico.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,68 (bs, 1H), 8,18 (bs, 1H), 7,81 (bs, 1H), 7,69 (bt, $J=2,7$, 1H), 7,43 (bs, 1H), 4,55 (bd, $J=11,7$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J=11,1$, 3,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, $J=11,4$, 3 Hz, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,88 (s, 3H) ppm.
CL-EM 1: $t_R = 5,65$ min; EM= 497,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 102

El Compuesto **102** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo 1 a partir de reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XX** quiral con pinacol éster 7-fluoro indol-4-borónico.

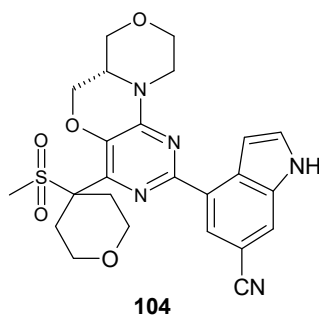
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,45$ (bs, 1H), 8,06 (dd, $J=8,4$, 5,4 Hz, 1H), 7,52 (bt, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=10,2$, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (bt, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,63 (bd, $J=11,7$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J=10,8$, 3,3 Hz, 1H), 4,06-3,89 (m, 3H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,21 (t, $J=10,8$, 1H), 3,16-3,02 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,87 (s, 3H) ppm.
CL-EM 1: $t_R = 5,98$ min; EM= 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 103

El Compuesto **103** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo 1 a partir de reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XX** quiral con pinacol éster 2-metil indol-4-borónico.

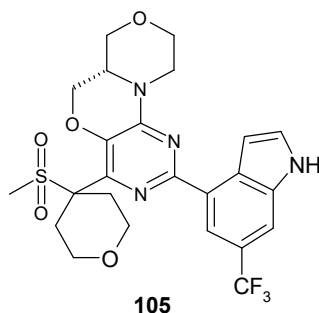
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,00 (bs, 1H), 7,87 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,96 (bs, 1H), 4,56 (bd, $J=12,0$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J=10,8$, 3,5 Hz, 1H), 4,03 (bd, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,53 (bt, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,22-3,05 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,84 (s, 3H) ppm.
CL-EM1: $t_R = 5,12$ min; EM: 443,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 104



El Compuesto **104** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **3** por reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XII** quiral con pinacol éster de ácido 6-ciano indol-4-borónico.

Ejemplo 105

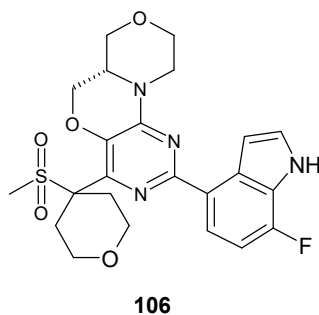


5

El Compuesto **105** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **3** por reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XII** quiral con pinacol éster de ácido 6-trifluorometil indol-4-borónico.

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,58 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,27-3,13 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,10 (m, 2H).
CLEM1: t_R = 5,39 min; EM = 539,2 [M+H] $^+$.

Ejemplo 106

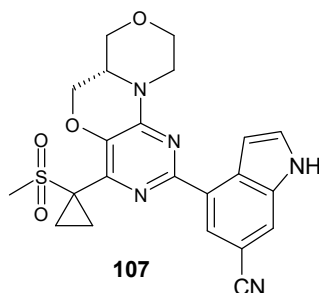


15 El Compuesto **106** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **3** por reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XII** quiral con pinacol éster de ácido 7-fluoro indol-4-borónico.

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 10,1, 8,4 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,66 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,58 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,07 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).

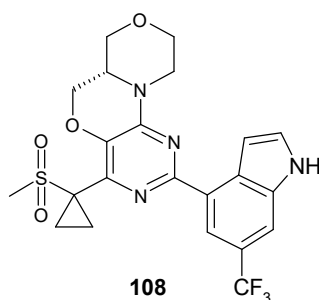
CLEM1: t_R = 5,62 min; EM = 489,1 [M+H] $^+$.

Ejemplo 107



El Compuesto **107** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **6** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLIV** quiral con pinacol éster 6-ciano indol-4-borónico.

Ejemplo 108

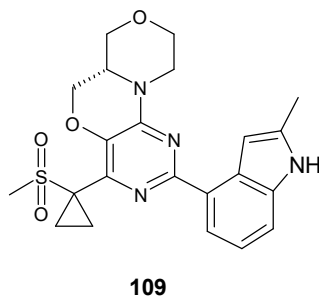


5

El Compuesto **108** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **6** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLIV** quiral con pinacol éster 6-trifluorometil indol-4-borónico.

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,46 (dd, $J = 18,7, 7,6$ Hz, 2H), 4,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,83 – 3,68 (m, 1H), 3,57 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,32 – 3,13 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,44 – 1,43 (m, 2H).
 CLEM 1 = t_R 5,38 min; EM= 495,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 109

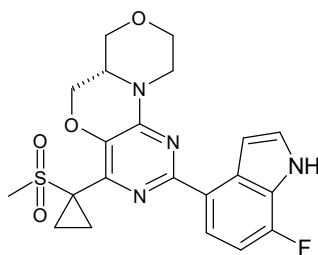


15 El Compuesto **109** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **6** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLIV** quiral con pinacol éster 2-metil indol-4-borónico.

CLEM 1: t_R = 4,141 min, EM: 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 10,80 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,90 – 6,69 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 11,0, 3,3$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 14,5, 5,1$ Hz, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 2H), 3,51 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 12,0, 9,2$ Hz, 1H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,20-1,17 (m, 2H).

Ejemplo 110



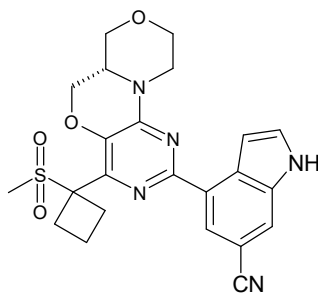
110

El Compuesto **110** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **6** a partir de reacción de acoplamiento de un Producto intermedio **XLIV** quiral con pinacol éster 7-fluoro indol-4-borónico.

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,17 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 6,92 (dd, $J = 10,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,64 – 6,56 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 11,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,11 – 3,87 (m, 3H), 3,85 – 3,70 (m, 1H), 3,85 – 3,68 (m, 1H), 3,56 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,32 – 3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 2H).

CLEM 1: $t_R = 5,77$ min, EM= 445,1 [M+H] $^+$

Ejemplo 111

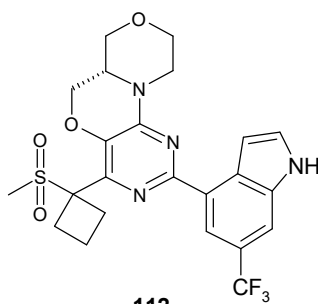


111

10

El Compuesto **111** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **67** a partir de reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XLVII** quiral con pinacol éster 6-ciano indol-4-borónico.

Ejemplo 112



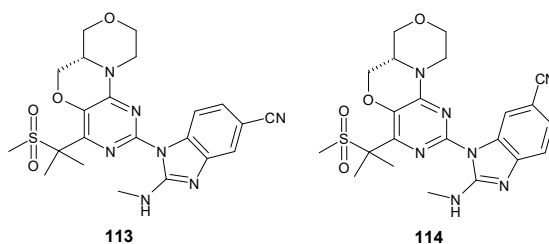
112

15 El Compuesto **112** se sintetizó siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **67** a partir de reacción de acoplamiento del Producto intermedio **XLVII** quiral con pinacol éster 6-trifluorometil indol-4-borónico.

CL-EM1, $t_R = 5,74$ min, EM= 509,1 [M+H] $^+$

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 188 (m, 1H).

Ejemplos 113 y 114



Los Compuestos **113** y **114** se sintetizaron siguiendo una ruta de síntesis similar a la usada para la síntesis del Ejemplo **11** por reacción de un Producto intermedio **XX** quiral con 5-carbonitrilo-N-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina.

Ejemplo 113

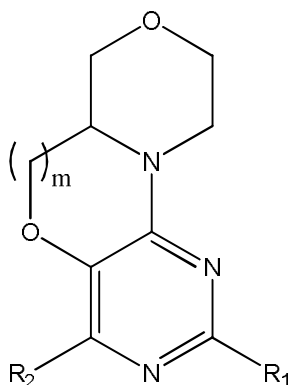
- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 10,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,07 – 3,71 (m, 4H), 3,53 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H).
 CLEM1: $t_R = 4,01$ min; EM=483,9 [M+H] $^+$

Ejemplo 114

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 4,48 – 4,19 (m, 2H), 4,11 – 3,72 (m, 4H), 3,50 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 2,97 (d, $J = 2,9$ Hz, 6H), 1,75 (d, $J = 5,0$ Hz, 6H).
 CLEM1: $t_R = 3,78$ min; EM: 483,9 [M+H] $^+$

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula (I)



(I)

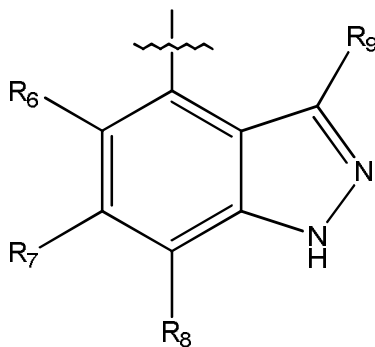
en la que

- 5 R_1 representa un heteroarilo bicíclico seleccionado entre el grupo que consiste en indazolilo, indolilo, bencimidazolilo y pirrolopiridinilo;
 R_2 se selecciona entre $NR_3SO_2R_3$, alquilo y cicloalquilo;
 en la que R_3 se selecciona independientemente en cada aparición entre H, alquilo opcionalmente sustituido con
 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y
 10 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y
 m es 1 o 2;
 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C_1-C_{10}) o un hidrocarburo
 saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C_3-C_{10});
 cicloalquilo es un hidrocarburo C_3-C_{10} saturado monocíclico o bicíclico, que puede estar opcionalmente
 15 condensado con un grupo arilo; o cicloalquilo es adamantilo;
 heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico saturado unido a C o unido a N de 3-10 miembros, que
 contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados entre N, S y O, en los que un
 átomo de N o S en el anillo puede sustituirse con oxígeno para formar un grupo N-óxido, sulfóxido o sulfona;
 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; y
 20 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5, 6, 9 o 10, 12, 13 o 14 miembros, que
 puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados entre N, S y O;
 en la que R_2 representa alquilo o cicloalquilo, dicho alquilo o cicloalquilo está sustituido con al menos un
 sustituyente seleccionado entre $(NR_4)_nSO_2R_4$, en el que n es 0 o 1, OH y CN; y dicho alquilo o cicloalquilo está
 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre
 25 halógeno, CN, $COOR_4$, CF_3 , alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o
 3 átomos de halógeno, o pueden tomarse dos sustituyentes en un solo átomo junto con el átomo al que están
 fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente
 30 sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , C(O)-alquilo C_1-C_4 y C(O)O-alquilo
 C_1-C_4 ;
 R_3 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, entonces dicho alquilo, heterocicloalquilo y
 cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cada aparición con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, en los que
 los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, OH, CN, $COOR_4$, CF_3 , NR_4R_4 , NR_4COR_4 ,
 35 $(NR_4)_nSO_2R_4$, en el que n es 0 o 1, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y O-alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3
 átomos de halógeno, y en los que pueden tomarse dos sustituyentes en un solo átomo junto con el átomo al que
 están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente
 sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, C(O)-alquilo C_1-C_4 , C(O)O-alquilo C_1-C_4 y alquilo
 40 C_1-C_4 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;
 cada grupo heteroarilo bicíclico representado por R_1 puede estar opcionalmente sustituido en cada aparición con
 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, OH, CN, $COOR_4$, CF_3 , NR_4R_4 ,
 NR_4COR_4 , $(NR_4)_nSO_2R_4$, en el que n es 0 o 1, NHR_5 , alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de
 halógeno, O-alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, cicloalquilo opcionalmente
 45 sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de
 halógeno;
 R_4 se selecciona independientemente en cada aparición entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y
 heterocicloalquilo, en los que alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente

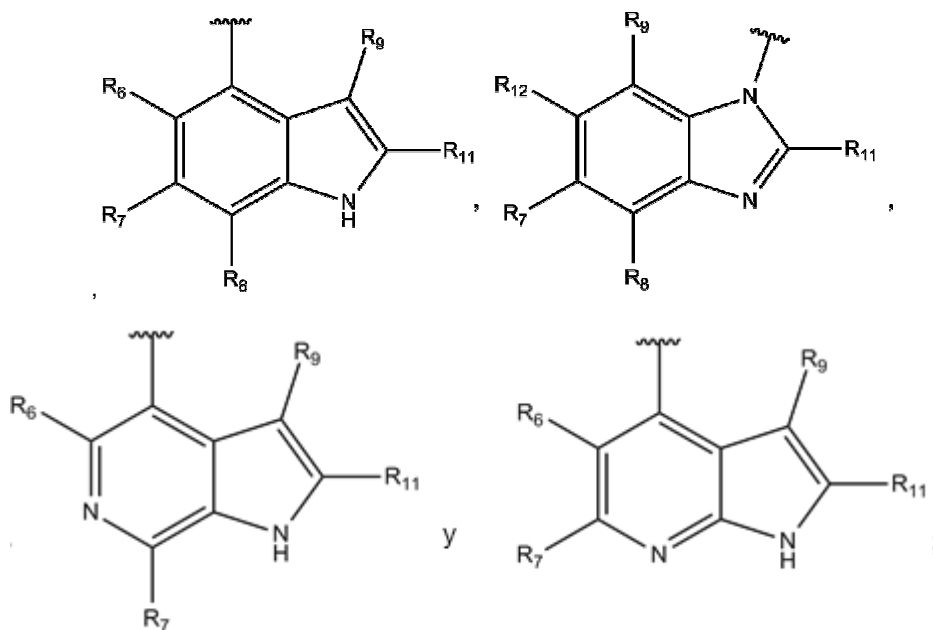
sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo, O-alquilo, N(alquilo C₁-C₄)₂, N(alquilo C₁-C₄)CO-alquilo C₁-C₄, o se toman los dos grupos R₄ junto con el átomo o átomos a los que están fijados para formar un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno o, cuando está presente un sustituyente que comprende un grupo R₄ en un alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, el grupo R₄ puede tomarse junto con un sustituyente en ese alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y R₅ se selecciona independientemente entre CO-alquilo, CO-arilo o CO-heteroarilo; y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

2. Una entidad química según la reivindicación 1, en la que R₁ se selecciona entre



10



en las que

15

R₆ se selecciona entre halógeno y H;
 R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, CN; R₁₀ y OR₁₀; en los que R₁₀ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;
 R₁₁ se selecciona entre H, R₁₀, NR₄R₄ y NR₄COR₄;
 en los que R₄ se selecciona independientemente en cada aparición entre H o alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o los grupos R₄ se toman junto con el átomo o los átomos a los que están fijados para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y
 R₁₂ se selecciona entre H, halógeno, OR₁₀ o R₁₀.

20

3. Una entidad química según la reivindicación 2, en la que

25

(i) R₆ se selecciona entre H y halógeno;
 R₇, R₈ y R₉ se seleccionan entre H, halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 R₁₁ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, NR₄R₄ y NR₄COR₄; y
 R₁₂ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

(ii) R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₂ son H; y R₁₁ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, NR₄R₄ y NR₄COR₄;

(iii) R₆, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H; y R₇ se selecciona entre halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; o

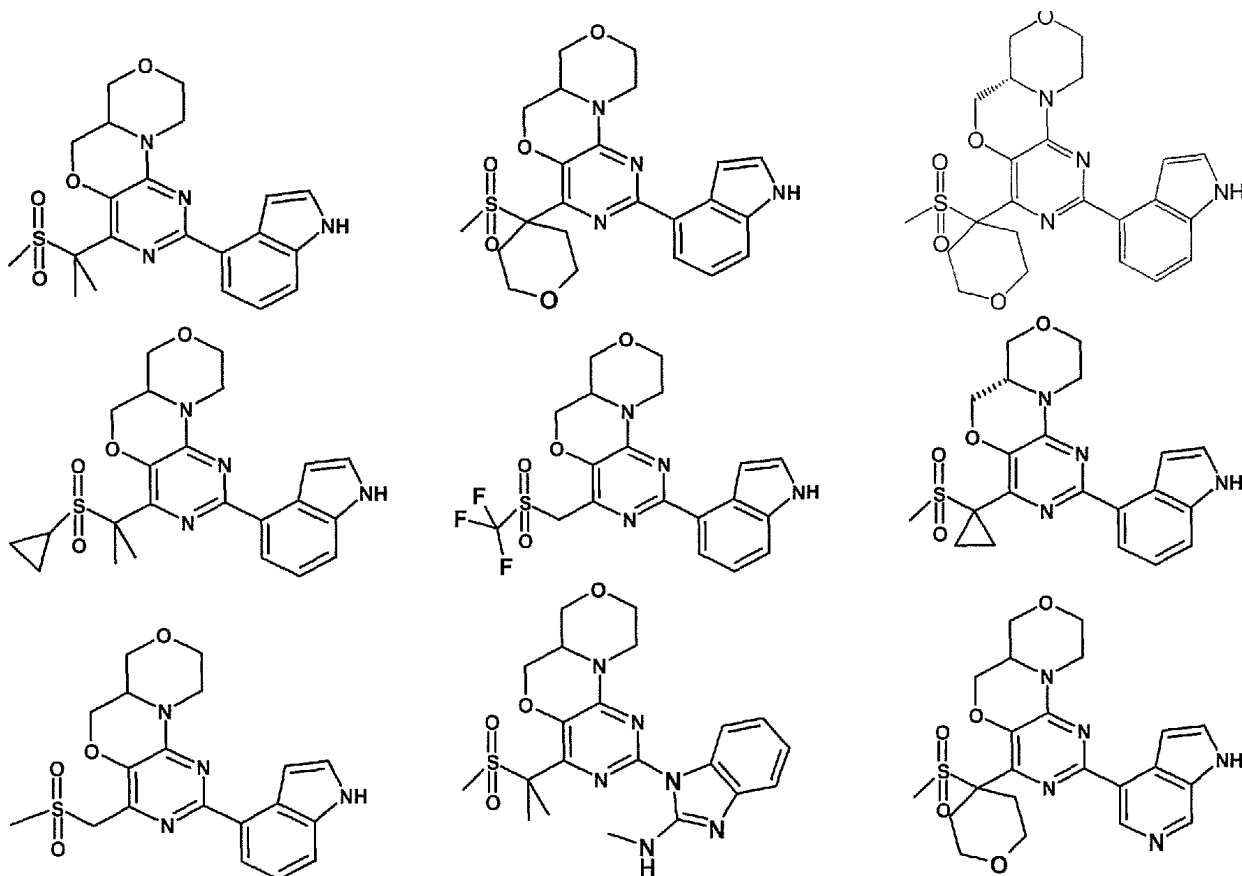
(iv) R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H.

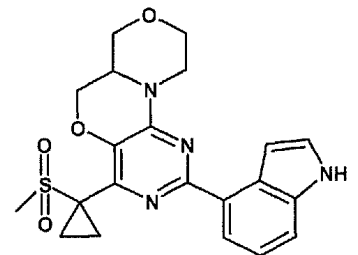
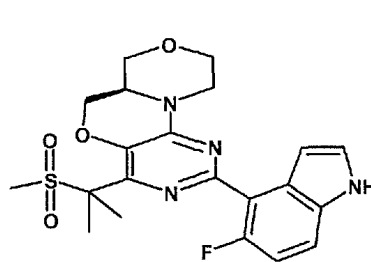
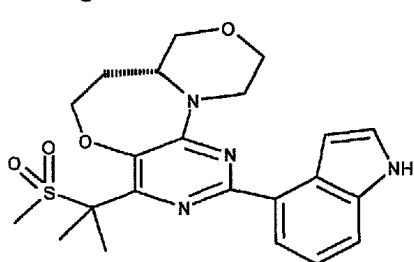
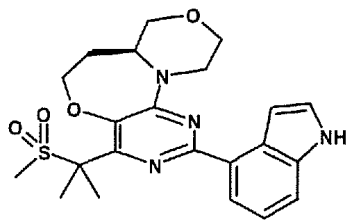
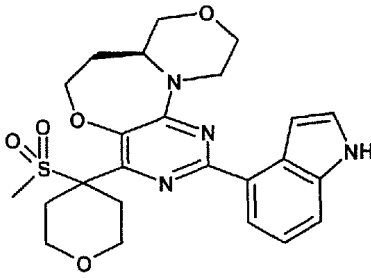
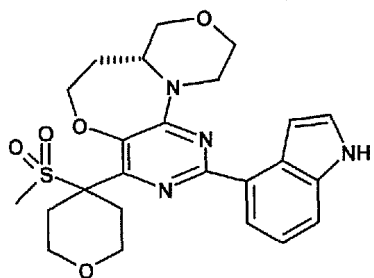
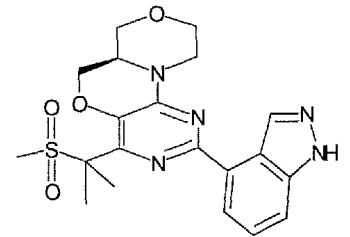
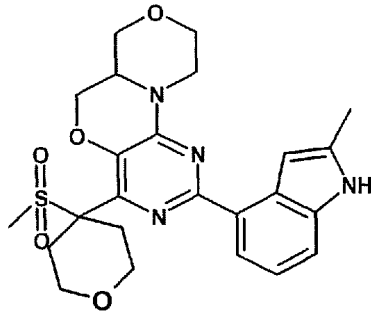
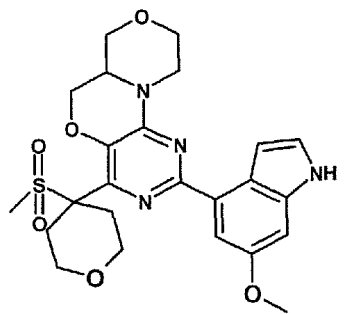
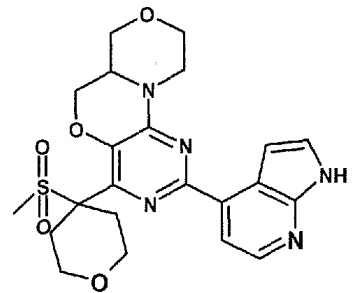
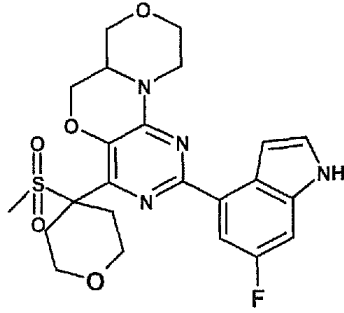
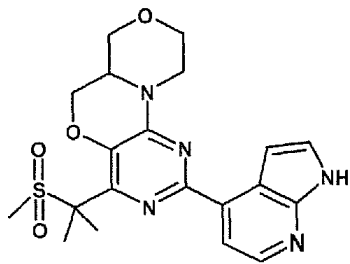
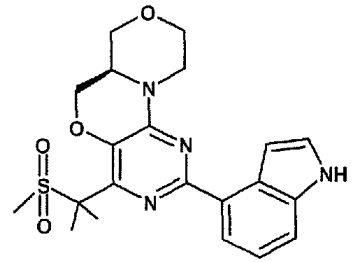
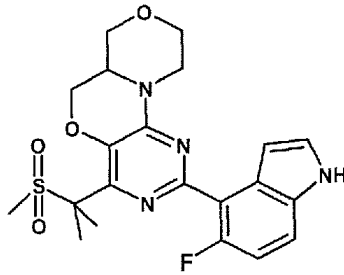
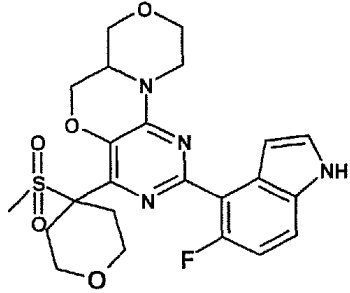
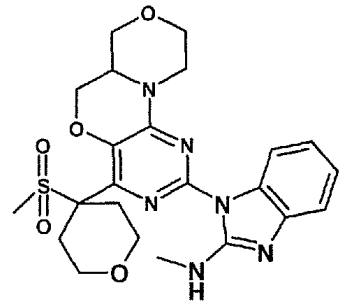
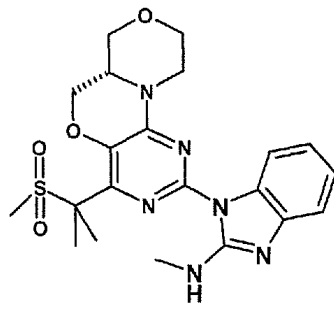
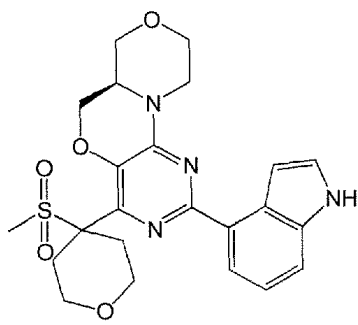
5 4. Una entidad química según la reivindicación 1, en la que R₂ es (CH₂)_pC(R₁₃)₂(CH₂)_qQ, en la que Q es (NR₄)_nSO₂R₄, OH o CN, en la que p y q son independientemente 0, 1 o 2, y en la que (i) R₁₃ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄, o (ii) un R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ o el otro R₁₃ se toma junto con R₄, si está presente, para formar un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o (iii) los grupos R₁₃ se toman junto con el carbono al que están fijados para formar una estructura cíclica seleccionada entre cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄, C(O)-alquilo C₁-C₄ y C(O)O-alquilo C₁-C₄.

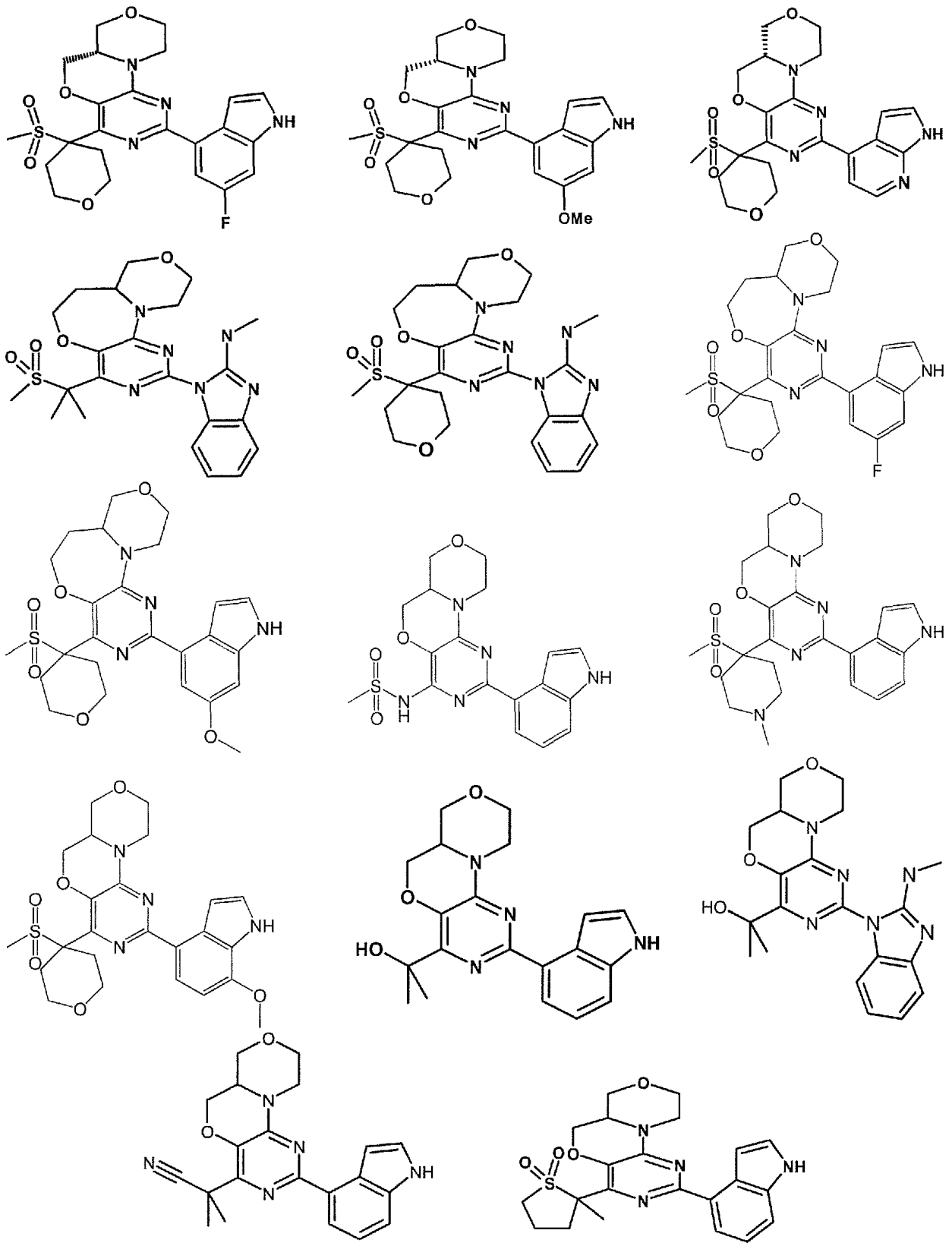
5. Una entidad química según la reivindicación 4, en la que ambos grupos R₁₃ son H, en la que ambos grupos R₁₃ son metilo o en la que los grupos R₁₃ se toman junto con el carbono al que están para formar ciclopropanilo, ciclobutilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, *N*-etoxicarbonilpiperidinilo o *N*-metilpiperidinilo; opcionalmente en la que Q es SO₂R₄.

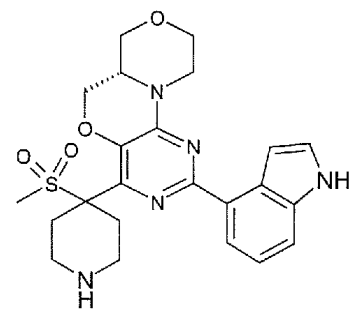
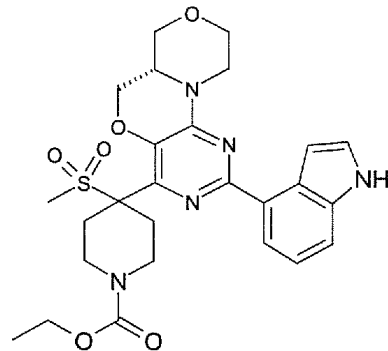
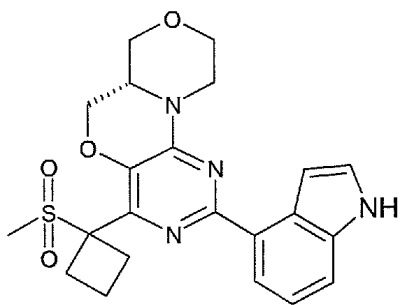
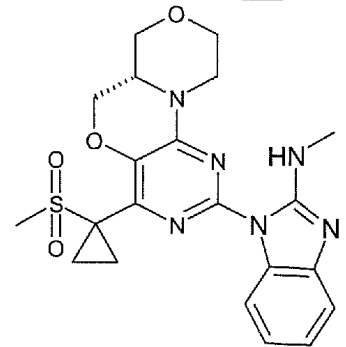
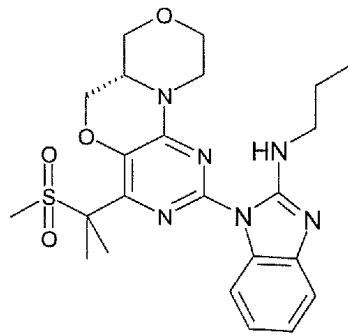
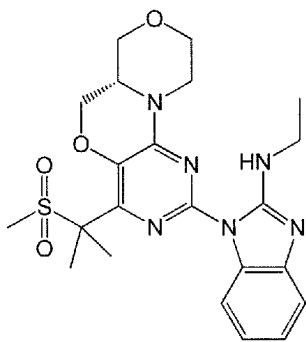
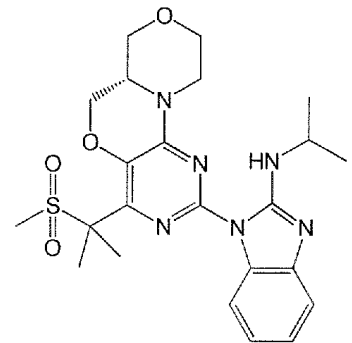
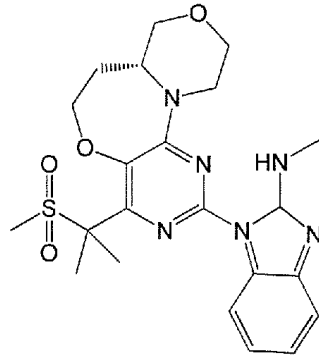
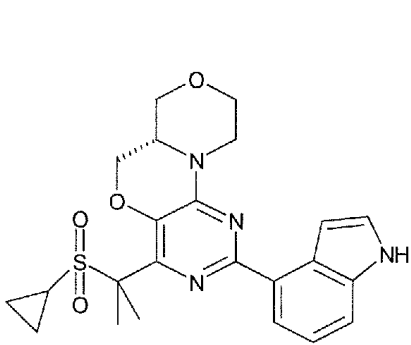
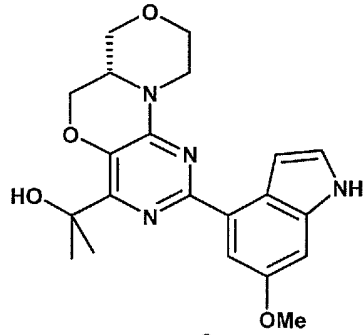
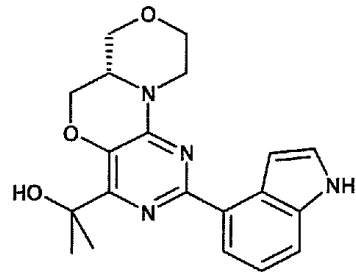
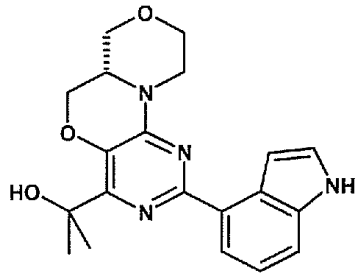
6. Una entidad química según cualquier reivindicación anterior, en la que, cuando m es 1, el centro quiral obligatorio en la entidad química de Fórmula (I) está en la configuración (*S*) y en la que, cuando m es 2, el centro quiral obligatorio en la entidad química de Fórmula (I) está en la configuración (*R*).

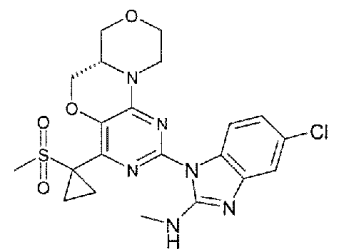
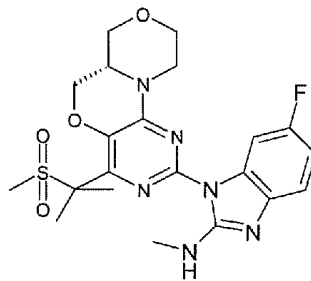
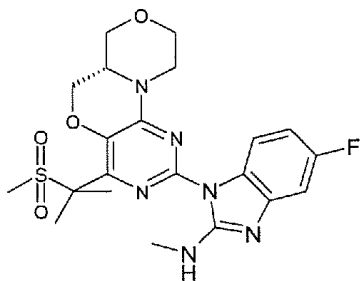
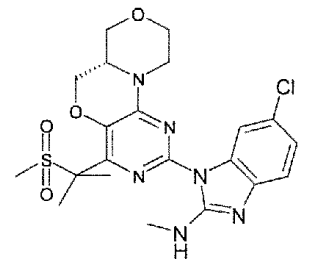
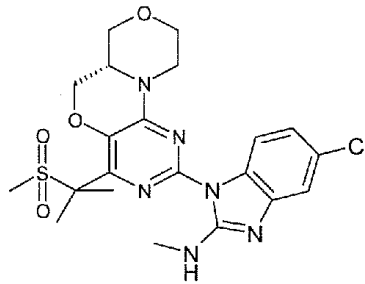
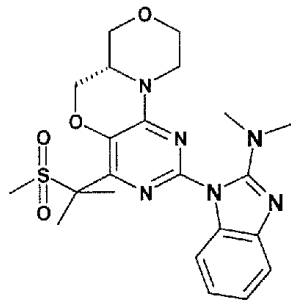
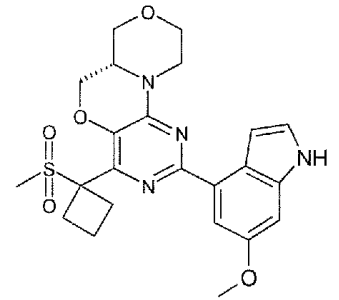
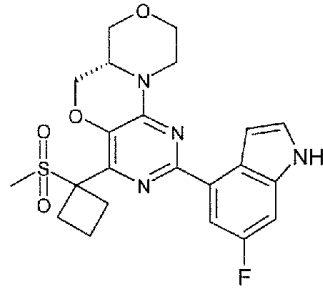
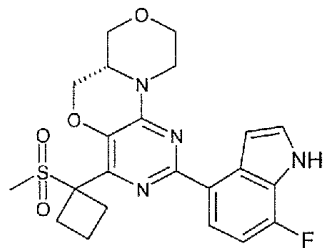
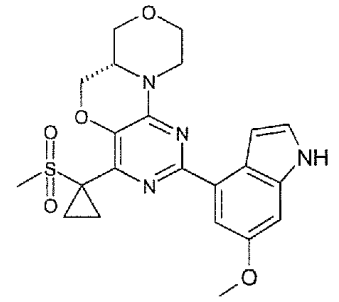
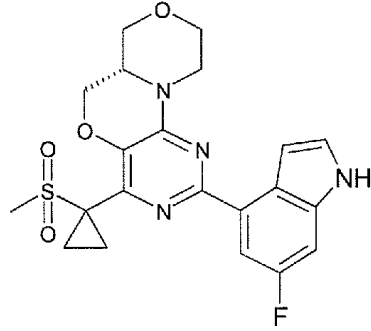
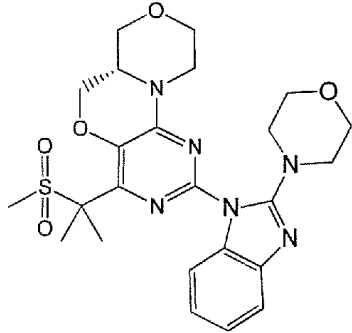
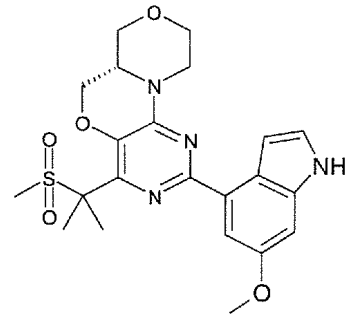
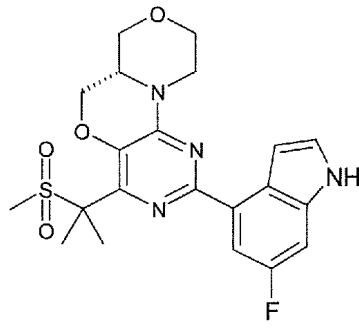
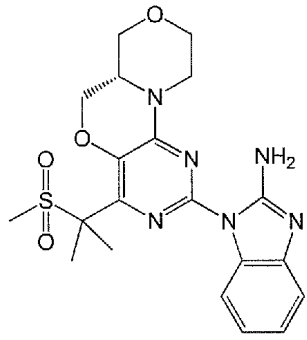
20 7. Una entidad química según la reivindicación 1, seleccionada entre el grupo que consiste en:

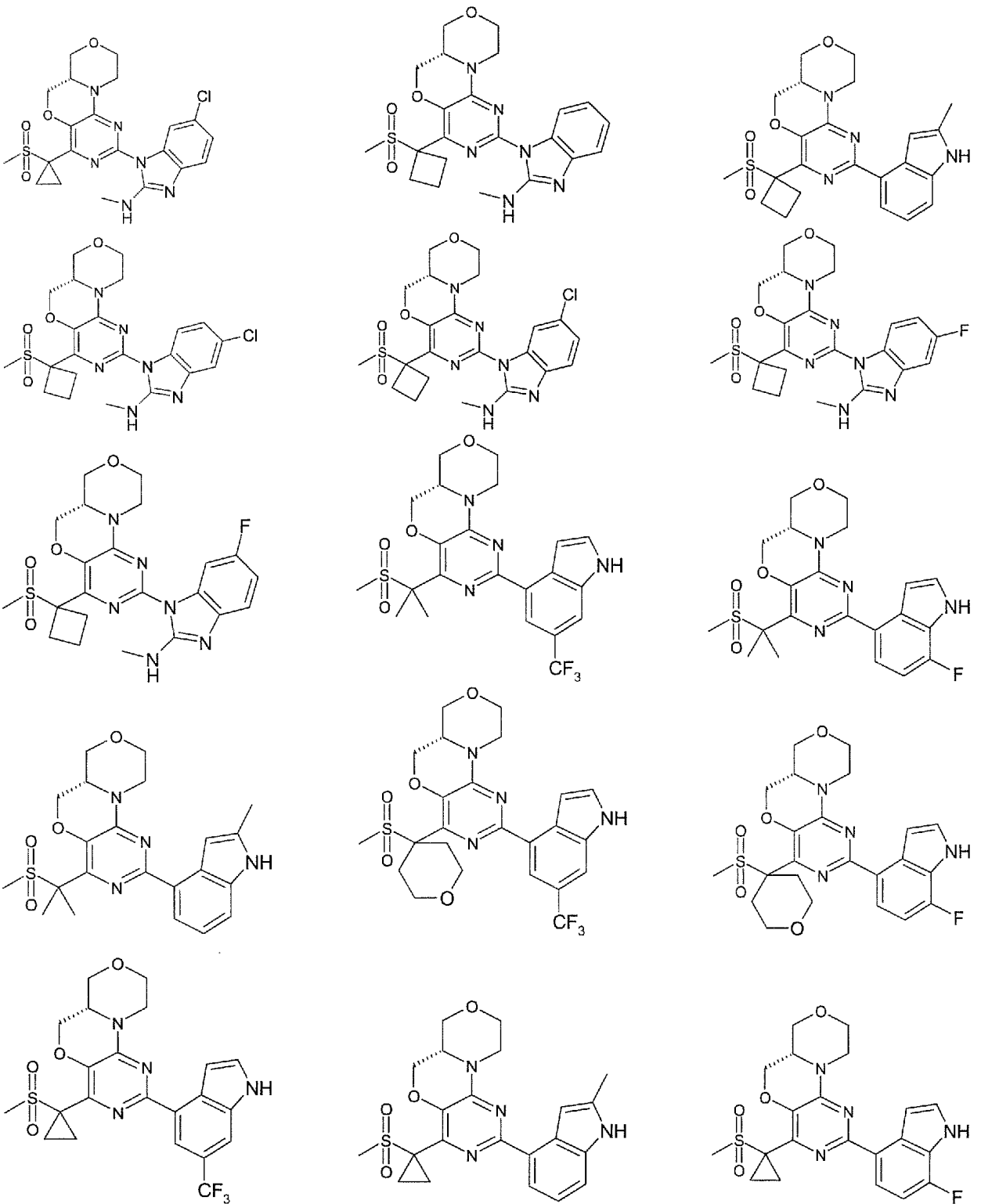


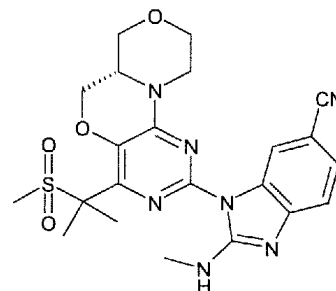
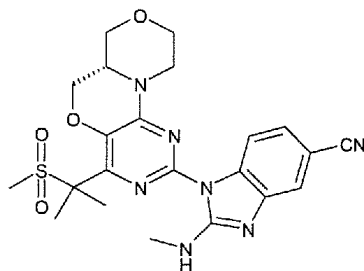
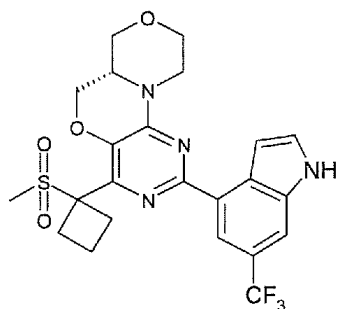






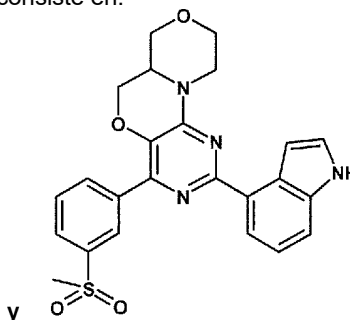
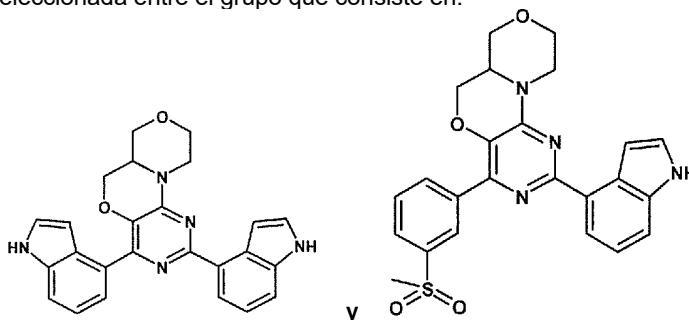






y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Una entidad química seleccionada entre el grupo que consiste en:



5 y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

10. Una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en medicina.

10 11. Una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección en las que está implicada la actividad de ATR.

12. Uso de una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o una afección en las que está implicada la actividad de ATR.

15 13. La entidad química para su uso según la reivindicación 11 o el uso según la reivindicación 12, en los que la enfermedad o afección, en las que está implicada la actividad de ATR, es una enfermedad o afección asociadas a una proliferación aumentada, tal como cáncer.

14. La entidad química para su uso o el uso de la reivindicación 13, en los que la enfermedad o afección, en las que está implicada la actividad de ATR, es cáncer de endometrio, cáncer de colon o cáncer de estómago.

15. Un producto de combinación que comprende:

- 20 (A) una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y
 (B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o de una enfermedad proliferativa,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) está formulado en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

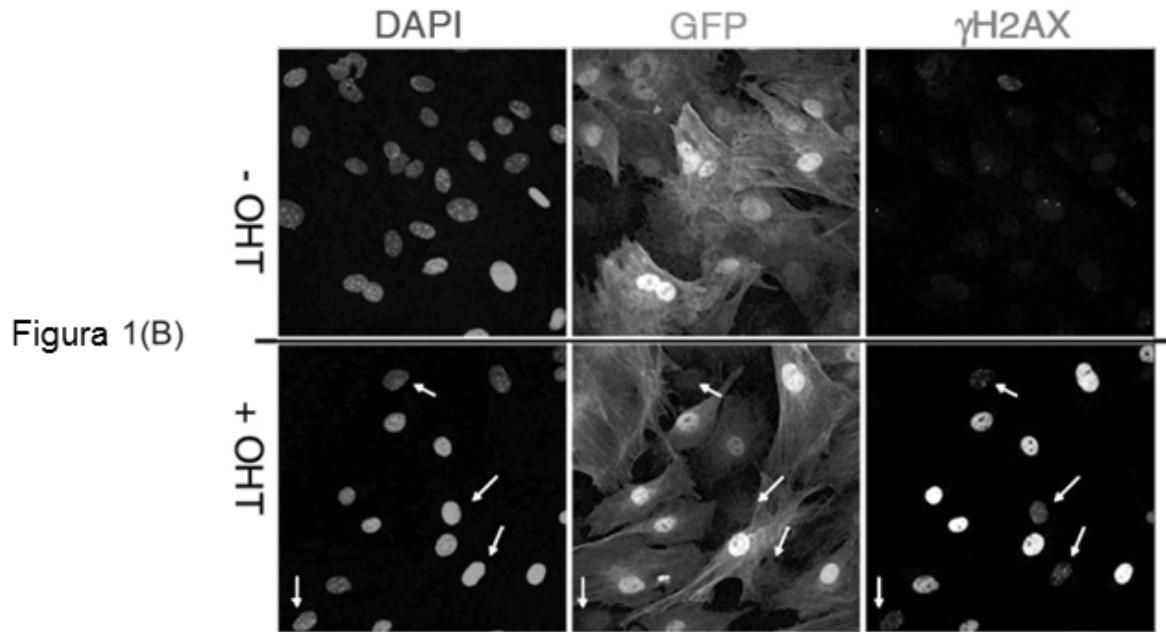
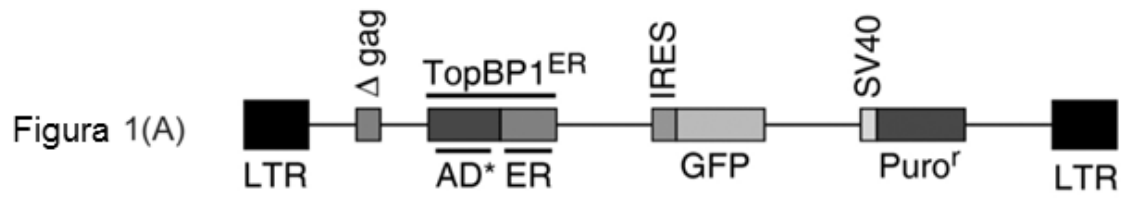
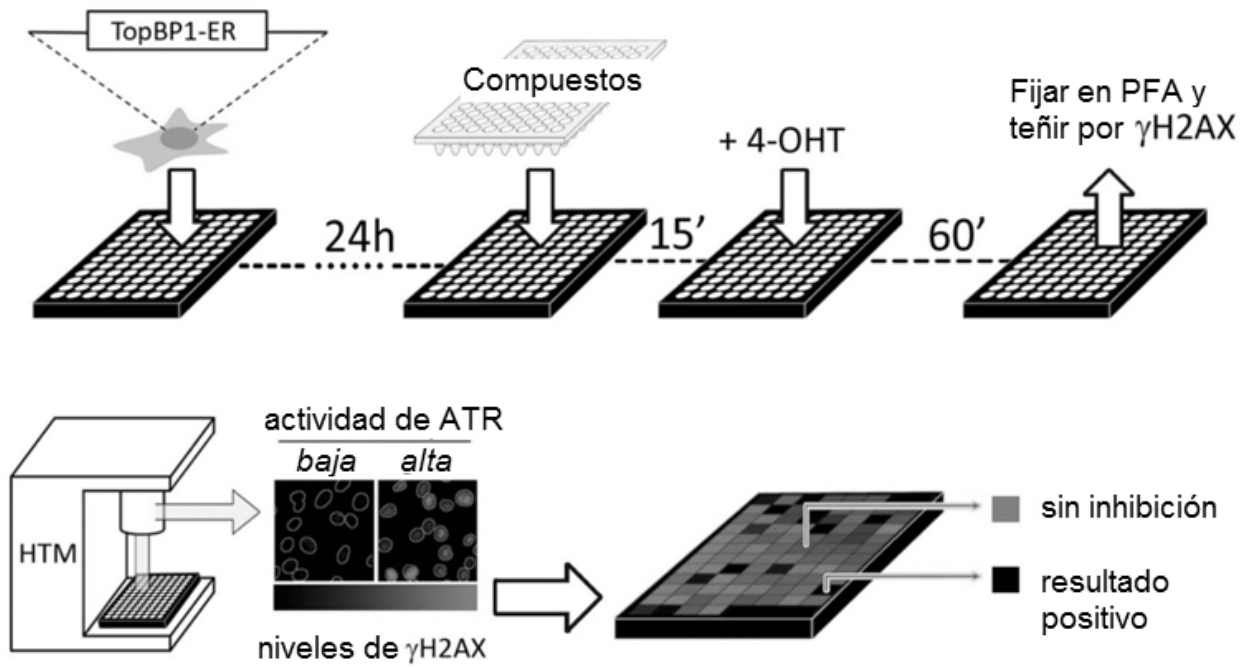
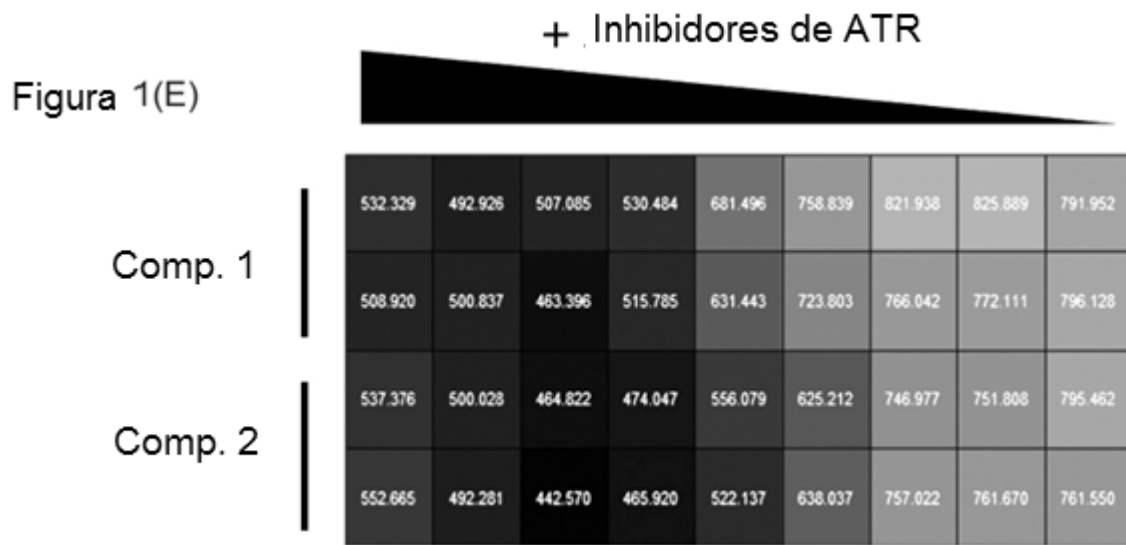
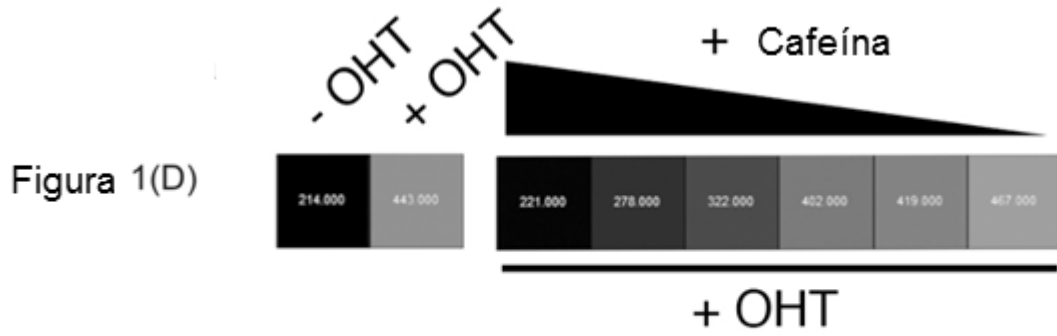


Figura 1(C)





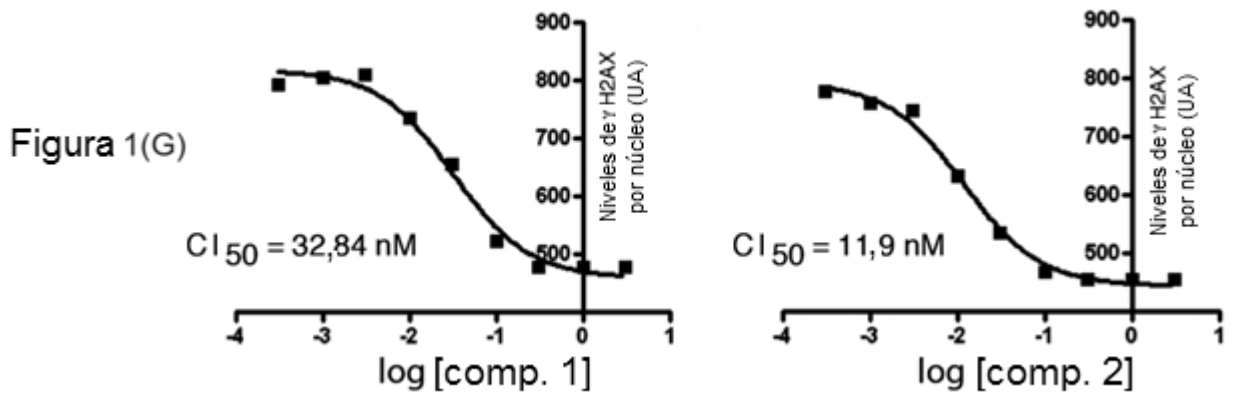
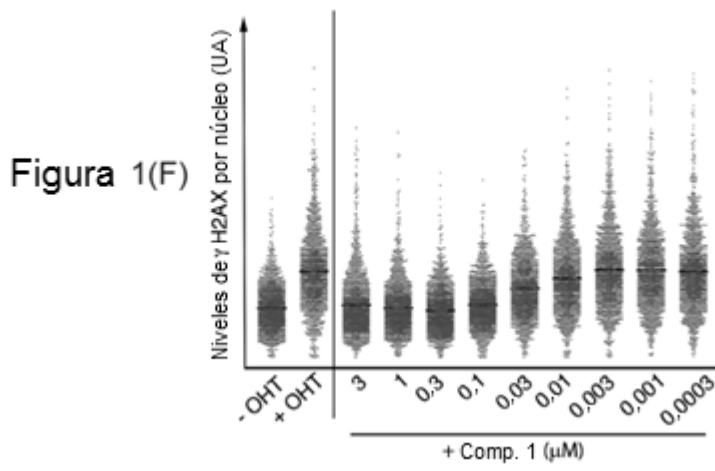


Figura 1(H)

⊕ Inhibidores de ATR



Compuesto 3	64.794	74.200	72.830	73.210	69.029	85.128	110.558	162.221	171.804
	56.965	56.309	69.168	60.117	67.783	91.687	107.226	111.533	160.100
Compuesto 11	79.486	89.505	107.898	143.973	168.803	209.577	209.914	237.379	237.136
	82.616	95.324	118.830	143.120	229.301	208.431	211.584	243.741	288.745

Figura 1(J)

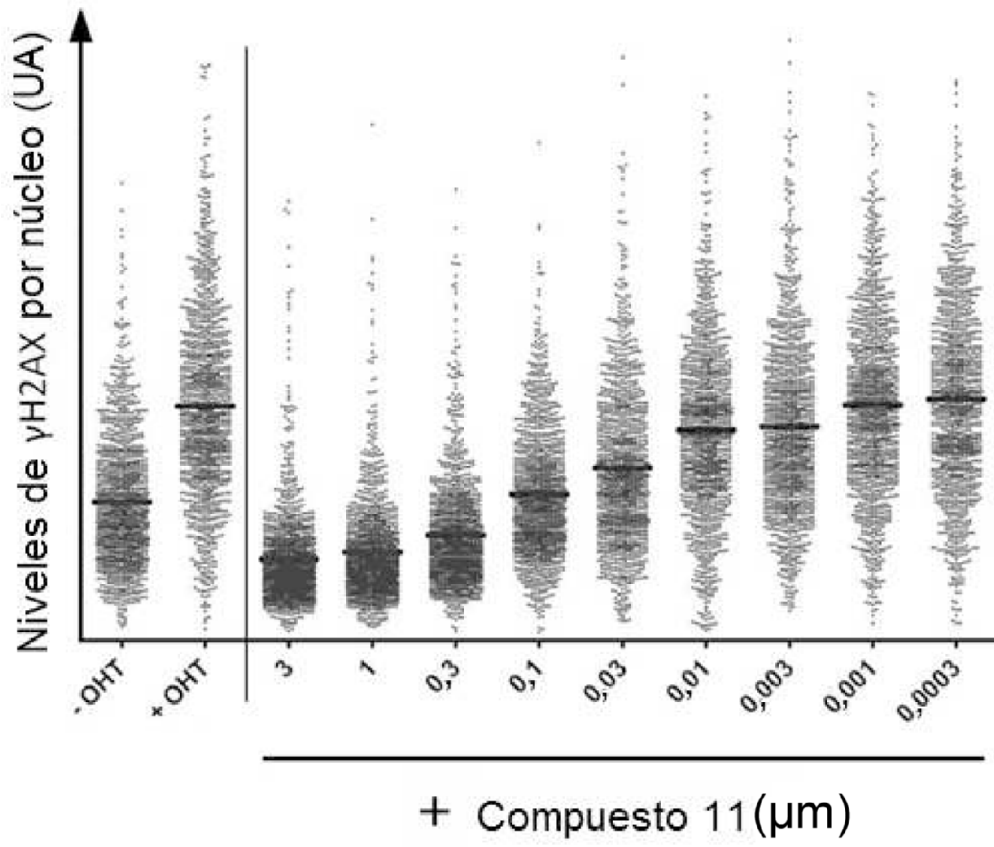


Figura 1(K)

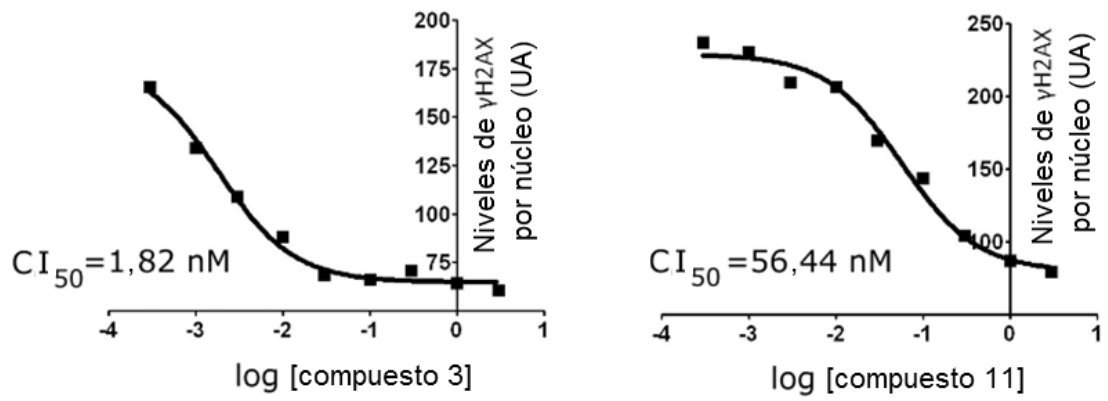


Figura 2(A)

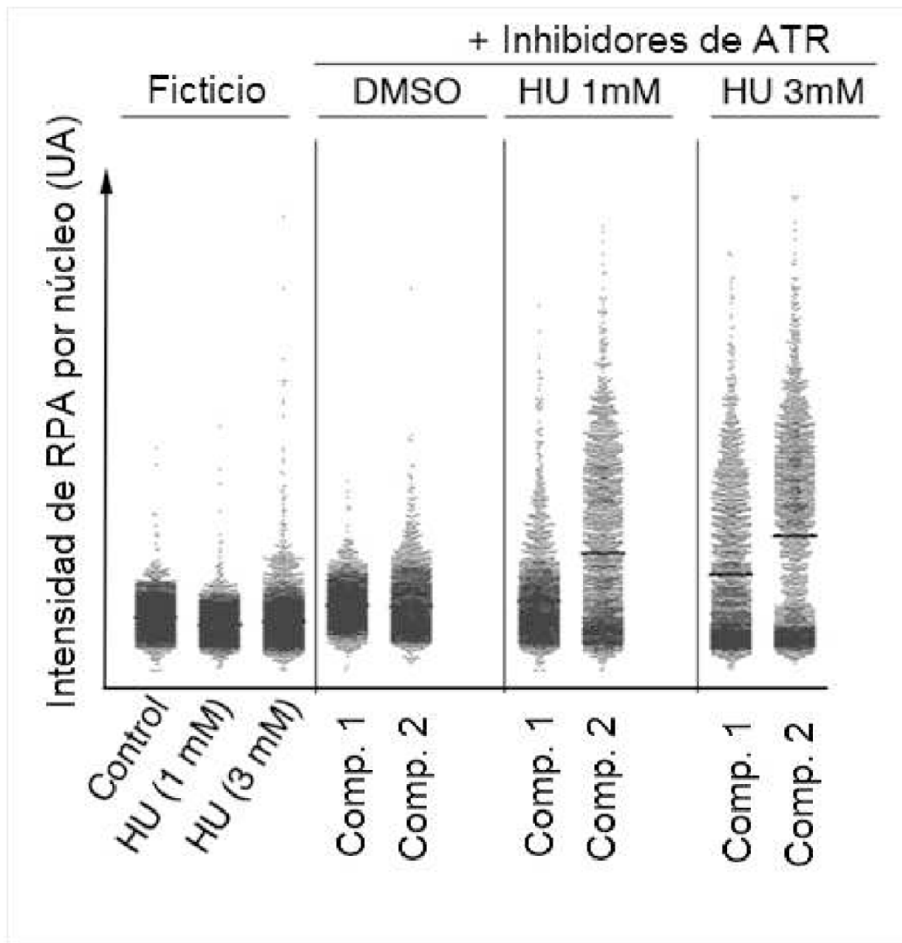


Figura 2(B)

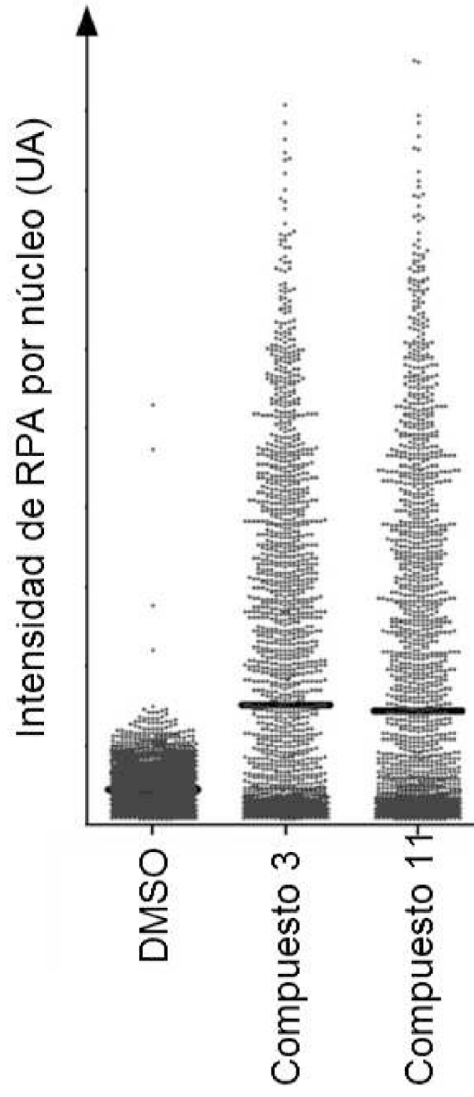


Figura 3(A)

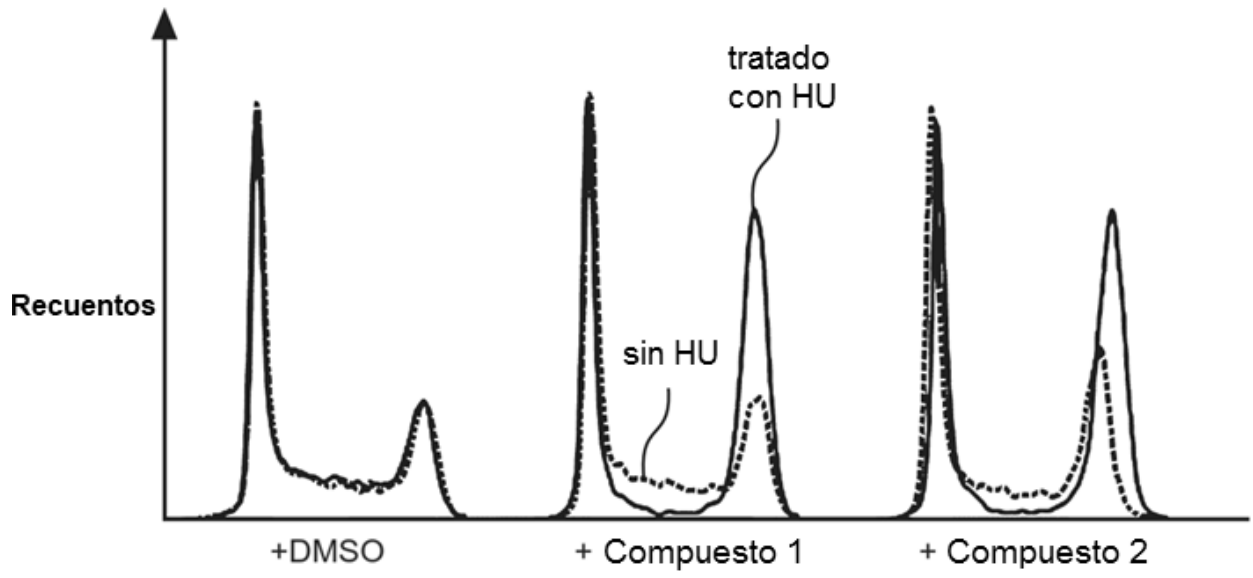


Figura 3(B)

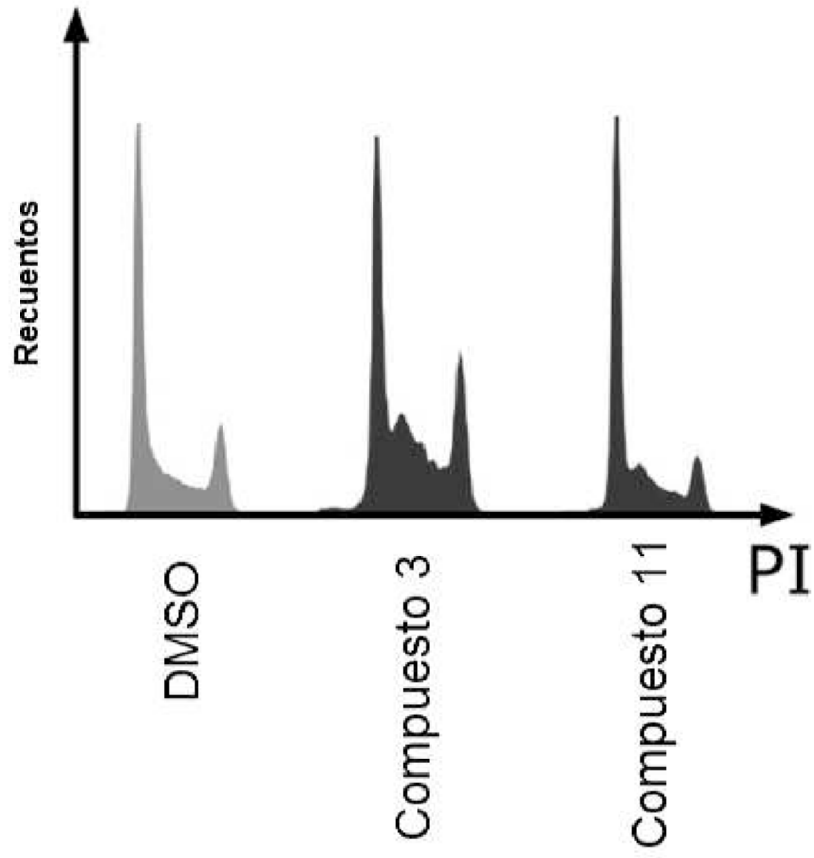


Figura 4(A)

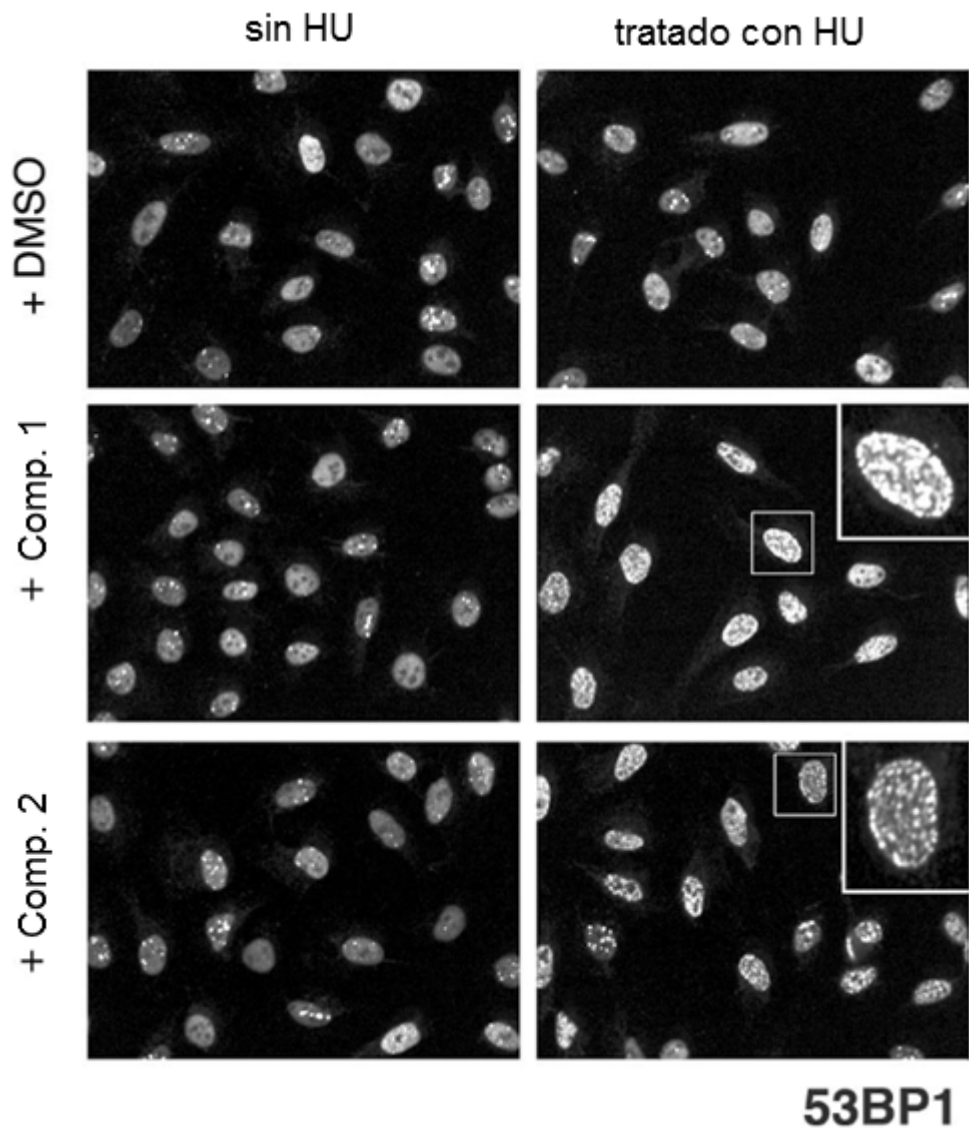


Figura 4(B)

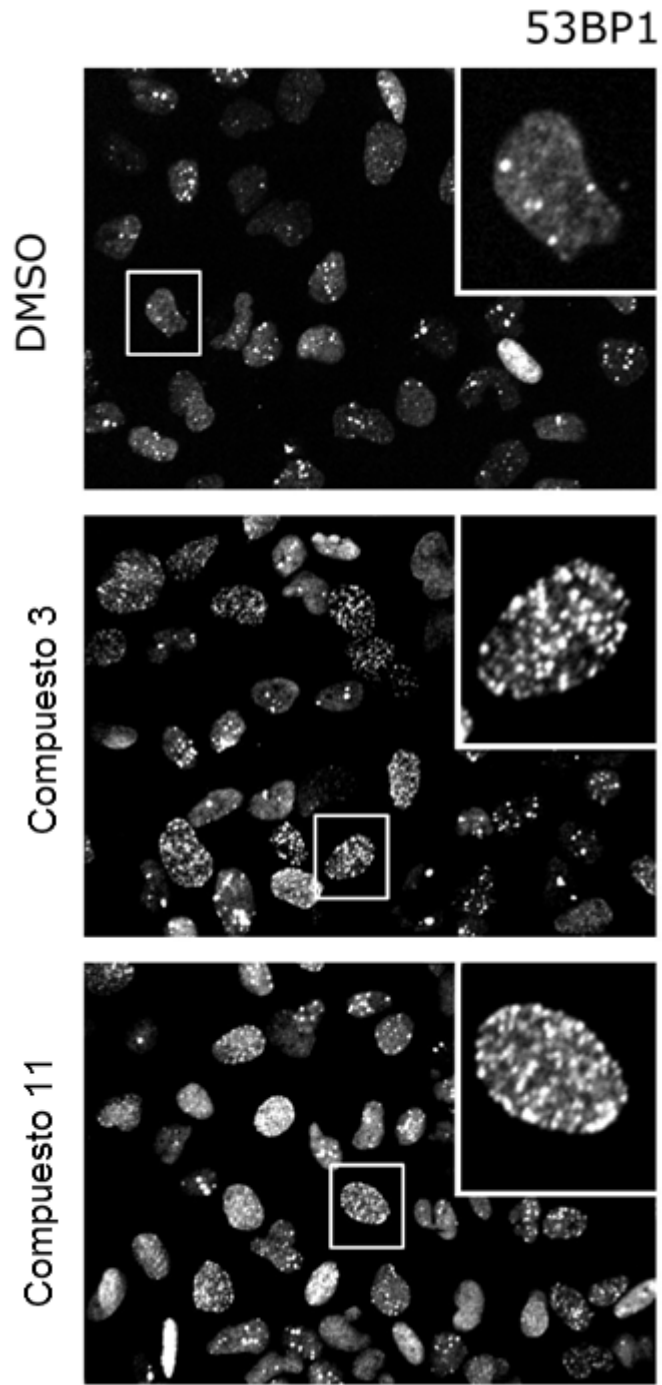


Figura 5

Parámetro	IV	Oral
F (%)	-	55,01
C _{máx} (ng/ml)	-	3174,46
T _{máx} (h)	-	0,25
AUC último (h*ng/ml)	956,86	5264,64
T _{1/2} (h)	0,75	-
Cl (l/h/Kg)	1,04	-
Vd (l/Kg)	0,78	-
MRT (h)	0,75	3,18

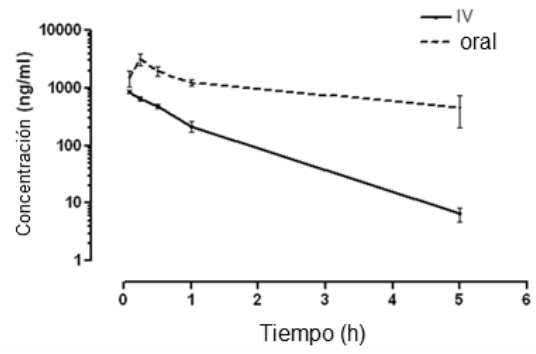


Figura 6

Parámetro	IV	Oral
F (%)		28,67
C _{máx} (ng/ml)		1567,45
T _{máx} (h)		0,50
AUC último (h*ng/ml)	1095,71	3141,51
T _{1/2} (h)	0,77	-
Cl (l/h/Kg)	0,90	-
Vd (l/Kg)	0,74	-
MRT (h)	0,82	2,24

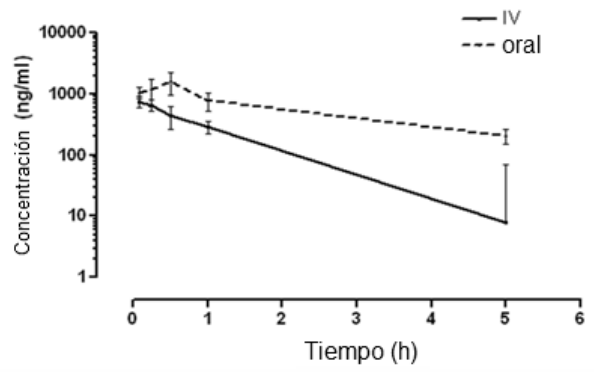
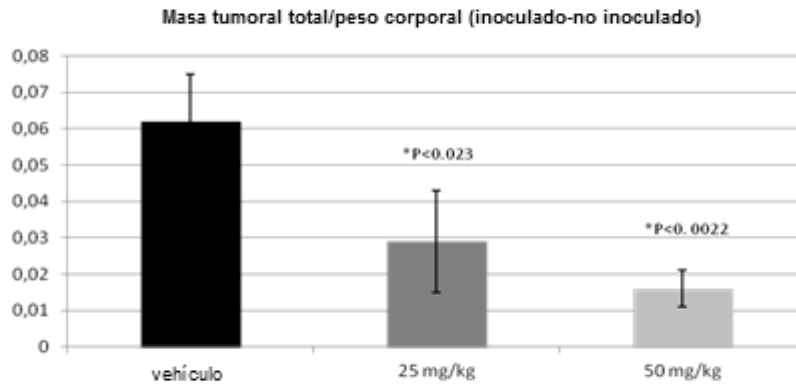
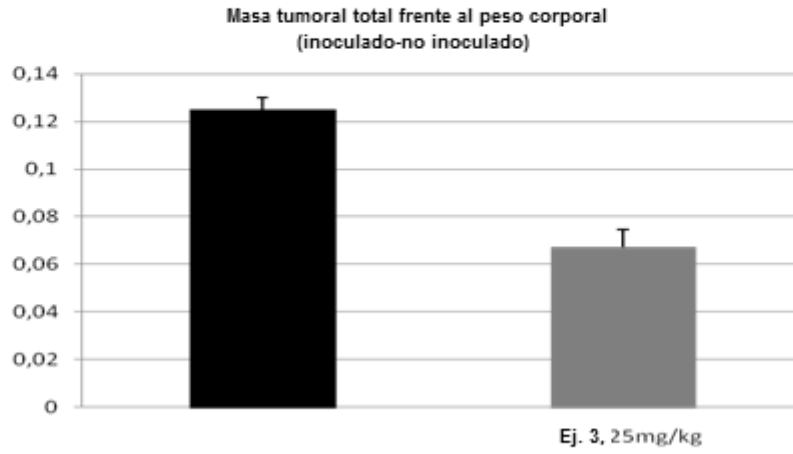
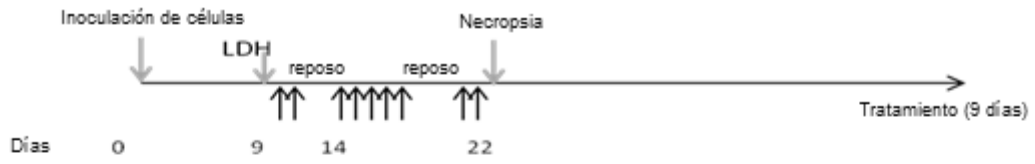


Figura 7



	ICT (%)
25mg/kg	53,23
50mg/kg	74,19

Figura 8



	ICT (%)
Ej. 3, 25mg/kg	46.06