

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 127**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2014 PCT/US2014/060746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15057873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2014 E 14799576 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3057969**

54 Título: **Composiciones útiles para tratar trastornos relacionados con la KIT**

30 Prioridad:

17.10.2013 US 201361892086 P

24.01.2014 US 201461931204 P

04.04.2014 US 201461975229 P

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

25.09.2018

73 Titular/es:

BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION (100.0%)
45 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

ZHANG, YULIAN;
HODOUS, BRIAN, L.;
KIM, JOSEPH, L.;
WILSON, KEVIN, J. y
WILSON, DOUGLAS

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 683 127 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

Composiciones útiles para tratar trastornos relacionados con la KIT

5 Antecedentes

[0001] La invención se refiere a compuestos y composiciones útiles para tratar trastornos relacionados con la KIT y el PDGFR.

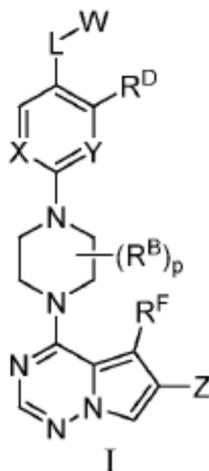
10 **[0002]** La enzima KIT (también denominada CD117) es un receptor tirosina quinasa expresada en una amplia variedad de tipos de células. La molécula KIT contiene un dominio extracelular largo, un segmento transmembrana y una porción intracelular. El ligando para la KIT es el factor de células madre (SCF), cuya unión al dominio extracelular de la KIT induce la dimerización del receptor y la activación de las vías de señalización aguas abajo. Las mutaciones de la KIT generalmente se producen en el ADN que codifica el dominio yuxtamembrana (exón 11). También se producen, con menor frecuencia, en los exones 7, 8, 9, 13, 14, 17 y 18. Las mutaciones hacen que la función de la KIT sea independiente de la activación por SCF, lo que da lugar a una alta tasa de división celular y posiblemente inestabilidad genómica. La KIT mutante se ha relacionado en la patogenia de varios trastornos y afecciones que incluyen mastocitosis sistémica, GIST (tumores del estroma gastrointestinal), LMA (leucemia mieloide aguda), melanoma y seminoma. Como tal, existe una necesidad de agentes terapéuticos que inhiban la KIT, y especialmente agentes que inhiban la KIT mutante.

20 **[0003]** Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R) son receptores de tirosina quinasa de la superficie celular para miembros de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Las subunidades A y B del PDGF son factores importantes que regulan la proliferación celular, la diferenciación celular, el crecimiento celular, el desarrollo y muchas enfermedades, incluido el cáncer. Se ha detectado una mutación D842V de PDGFRA en un subconjunto concreto de GIST, normalmente del estómago. Se sabe que la mutación D842V está asociada con la resistencia al inhibidor de tirosina quinasa. Como tal, existe la necesidad de agentes dirigidos a esta mutación.

30 Resumen de la invención

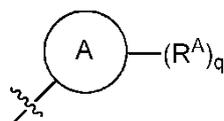
[0004] La presente descripción presenta compuestos y composiciones para tratar o prevenir afecciones tales como la mastocitosis y enfermedades mastocíticas mediante la modulación de la actividad de la KIT, dichos compuestos que tienen la Fórmula I estructural:

35



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

40 W se selecciona entre hidrógeno o



en el que el Anillo A se selecciona entre arilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, cicloalquilo o heterociclilo;

- 5 cada X e Y se selecciona independientemente entre CR¹ o N;
Z es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterocicilalquilo monocíclico o bicíclico; en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterocicilalquilo monocíclico y bicíclico está
- 10 sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^C;
L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -(alquinileno C₂-C₆)-, -(alquenileno C₂-C₆)-, -(haloalquilenos C₁-C₆)-, -(heteroalquilenos C₁-C₆)-, -(hidroxialquilenos C₁-C₆)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -SO₂-, -N(R²)-, -O-(alquilenos C₁-C₆)-, -(alquilenos C₁-C₆)-O-, -N(R²)-CO-, -CO-N(R²)-, -(alquilenos C₁-C₆)-N(R²)-, -N(R²)-(alquilenos C₁-C₆)-, -N(R²)-CO-(alquilenos C₁-C₆)-, -CON(R²)-(alquilenos C₁-C₆)-, -N(R²)-SO₂-, -SO₂-N(R²)-, -N(R²)-SO₂-(alquilenos C₁-C₆)- o -
- 15 SO₂-N(R²)-(alquilenos C₁-C₆)-;
cada R^A y R^B se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, aralquilo monocíclico o bicíclico, -N(R²)(R²), ciano, -OR²;
cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, halo, heteroalquilo C₁-C₆,
- 20 haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, ariloxi monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterocicilalquilo monocíclico o bicíclico, nitro, ciano, -C(O)R², -OC(O)R², -C(O)O₂, -SR², -S(O)₂R², -S(O)₂-N(R²)(R²), -(alquilenos C₁-C₆)-S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²), -N(R²)(R²)-C(O)R², -(alquilenos C₁-C₆)-N(R²)-C(O)R², -NR²S(O)₂R², -P(O)(R²)(R²) y -OR²;
- 25 en el que cada uno de heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^a; o 2 R^C junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^a;
cada R^D y R^F es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆,
- 30 haloalquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²) o ciano;
cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, aralquilo monocíclico, hidroxialquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²), -OR²;
cada R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, tioalquilo C₁-C₆, -NR²R², alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo,
- 35 heterocicilalquilo, en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo y heterociclilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^b o 2 R² junto con el átomo de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;
cada R^a y R^b es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -C(O)R²C(O)OR², alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -NR²R² o cicloalquilo, en el que cicloalquilo
- 40 está sustituido con 0-5 apariciones de R¹;
cada R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alquilo C₁-C₆;
cada R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-NR²R²; -C(S)NR²R²; y
m, p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

- 45 **[0005]** Cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria se puede usar para tratar cualquiera de las enfermedades descritas en este documento.

Breve descripción de los dibujos

- 50 **[0006]**

La **Figura 1** muestra un gráfico de líneas que representa las curvas de crecimiento tumoral de diferentes grupos de tratamientos: vehículo (●), Dasatinib a 25 mpk po bid*10 días (■), Compuesto 46 a 3 mpk po qd*10 días (▲), Compuesto 46 a 10 mpk po qd*10 días (▼), Compuesto 46 a 30 mpk po qd*10 días (◆) y

55 Compuesto 46 a 100 mpk po qd*10 días (◆).

La **Figura 2** muestra un gráfico de líneas que representa los resultados de los cambios en el peso del cuerpo en los ratones con tumores de diferentes grupos de tratamiento: vehículo (●), Dasatinib a 25 mpk po bid*10 días (■), Compuesto 46 a 3 mpk po qd*10 días (▲), Compuesto 46 a 10 mpk po qd*10 días (▼),
 5 Compuesto 46 a 30 mpk po qd*10 días (◆) y Compuesto 46 a 100 mpk po qd*10 días (◆).

Descripción detallada de la invención

10 **[0007]** “Grupo alifático” significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico e incluye grupos saturados e insaturados, tales como un grupo alquilo, un grupo alqueno y un grupo alquino.

[0008] “Alqueno” se refiere a un radical de un grupo alquilo divalente, por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

15 **[0009]** “Alqueno” significa un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace.

[0010] “Alcoxilo” o “alcoxilo” significa un grupo alquilo que tiene un radical de oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxilo, etoxilo, propiloxilo, *tert*-butoxilo y similares. El término “haloalcoxi” se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, e
 20 incluye restos alcoxi en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

[0011] “Alquilo” se refiere a un radical monovalente de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10, o 1-6 átomos de carbono, denominado en el presente
 25 documento como alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

30 **[0012]** “Alqueno” se refiere a un grupo alqueno que tiene dos puntos de conexión. Por ejemplo, “etenileno” representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$. Los grupos alqueno también pueden estar en una forma no sustituida o en forma sustituida con uno o más sustituyentes.

35 **[0013]** “Alquino” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y caracterizada por tener uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, entre otros, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquino.

40 **[0014]** “Alquino” se refiere a un alquino que tiene dos puntos de conexión. Por ejemplo, “etinileno” representa el grupo $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Los grupos alquino también pueden estar en una forma no sustituida o en forma sustituida con uno o más sustituyentes.

[0015] “Hidroalqueno” o “hidroalquilo” se refiere a un resto alqueno o alquilo en el que un átomo de
 45 hidrógeno del alqueno o alquilo está reemplazado por un grupo hidroxilo. Hidroalqueno o hidroalquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo.

[0016] El “sistema de anillo aromático” se reconoce en la técnica y se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o policíclico, en el que al menos un anillo es aromático.

50 **[0017]** “Aro” se refiere a un radical monovalente de un sistema de anillo aromático. Los grupos aro representativos incluyen sistemas de anillos totalmente aromáticos, tales como fenilo, naftilo y antraceno, y sistemas de anillos en los que un anillo de carbono aromático está condensado con uno o más anillos de carbono no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftilimilo o tetrahidronaftilo, y similares.

55 **[0018]** “Aroalquilo” o “aralquilo” se refiere a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo aro. Aroalquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo aro. Los ejemplos de “aralquilo” o “aralquilo” incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo,

3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo.

[0019] “Arioxi” se refiere a -O-(arilo), en el que el resto heteroarilo es como se define en este documento.

5 **[0020]** “Halo” se refiere a un radical de cualquier halógeno, por ejemplo, -F, -Cl, -Br o -I.

[0021] “Haloalquilo” y “haloalcoxi” se refiere a estructuras de alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos “fluoroalquilo” y “fluoroalcoxi” incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

10 “Haloalquilenos” se refiere a un grupo alquilo divalente, por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, e incluye restos alquilo en el que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo.

[0022] “Heteroalquilo” se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido, que tiene uno o más átomos de la
15 cadena principal seleccionados entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Se puede dar un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que se refiere al número de carbonos en la cadena, que en este ejemplo incluye de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, un radical $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ se conoce como heteroalquilo “ C_3 ”. La conexión con el resto de la molécula puede ser a través de un heteroátomo o un carbono en la cadena de heteroalquilo. “Heteroalquilenos”
20 se refiere a un alquilo divalente opcionalmente sustituido, que tiene uno o más átomos de la cadena principal seleccionados entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos.

[0023] “Sistema de anillo carbocíclico” se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico,
25 bicíclico o policíclico, en el que cada anillo está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, pero en el que ningún anillo es aromático.

[0024] “Carbociclilo” se refiere a un radical monovalente de un sistema de anillo carbocíclico. Grupos carbociclilo representativos incluyen grupos cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
30 ciclohexilo y similares), y grupos cicloalquilenos (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclopentadienilo, y similares).

[0025] “Cicloalquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o
35 policíclicos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono. Cualquier átomo de anillo sustituible puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos condensados o espiro. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

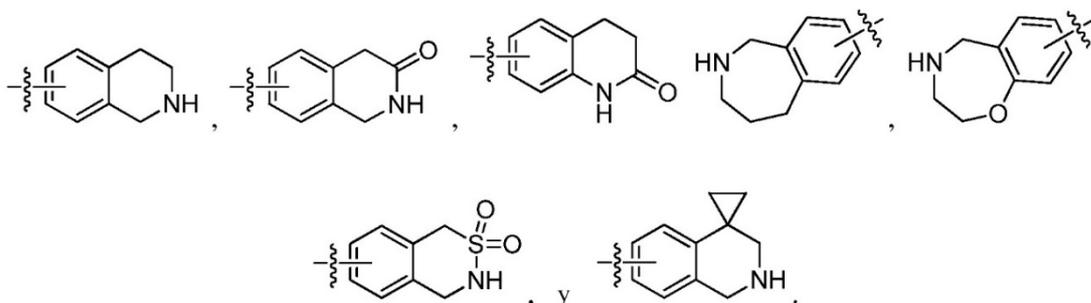
[0026] “Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical -(cicloalquil)-alquilo en el que cicloalquilo y alquilo son
40 como se describen en el presente documento. El “cicloalquilalquilo” está unido a la estructura molecular precursora a través del grupo cicloalquilo.

[0027] “Sistema de anillo heteroaromático” se reconoce en la técnica y se refiere a sistemas de anillos
45 monocíclicos, bicíclicos o sistema de anillos policíclicos en los que al menos un anillo es aromático y además comprende al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S); y en el que ningún otro anillo es heterociclilo (como se define a continuación). En ciertos casos, un anillo que es aromático y comprende un heteroátomo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo en dicho anillo.

[0028] “Heteroarilo” se refiere a un radical monovalente de un sistema de anillo heteroaromático. Los
50 grupos heteroarilo representativos incluyen sistemas de anillo en los que (i) cada anillo comprende un heteroátomo y es aromático, por ejemplo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo; (ii) cada anillo es aromático o carbociclilo, al menos un anillo aromático comprende un heteroátomo y al menos otro anillo es un anillo hidrocarbonado o, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo,
55 indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3-(4H)-ona, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; y (iii) cada anillo es aromático o carbociclilo, y al menos un anillo aromático comparte un heteroátomo cabeza de puente con otro anillo aromático, por ejemplo, 4H-quinolizínilo.

[0029] “Sistema de anillo heterocíclico” se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos en los que al menos un anillo está saturado o parcialmente insaturado (pero no es aromático) y comprende al menos un heteroátomo. Un sistema de anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido.

[0030] “Heterociclilo” se refiere a un radical monovalente de un sistema de anillo heterocíclico. Los heterociclilos representativos incluyen sistemas de anillo en los que (i) cada anillo es no aromático y al menos un anillo comprende un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo; (ii) al menos un anillo es no aromático y comprende un heteroátomo y al menos otro anillo es un anillo de carbono aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; y (iii) al menos un anillo es no aromático y comprende un heteroátomo y al menos otro anillo es aromático y comprende un heteroátomo, por ejemplo, 3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridina y 1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina. En algunas realizaciones, heterociclilo puede incluir:



[0031] “Heterocicuilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo.

[0032] “Ciano” se refiere a un radical -CN.

[0033] “Nitro” se refiere a -NO₂.

[0034] “Hidroxil” o “hidroxilo” se refiere a -OH.

[0035] “Hidroalquilenol” se refiere a un grupo alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, y -CH₂CH₂CH₂-, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxil, e incluye alquilo restos en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por hidroxil.

[0036] “Sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas en esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en este documento.

[0037] Como se usa en este documento, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, está destinada a ser independiente de su definición en cualquier otra parte de la misma estructura.

[0038] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos los compuestos, incluidos los isómeros

cis y trans, los enantiómeros R y S, los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como pertenecientes al alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como sus mezclas, estén incluidos en esta invención.

5

[0039] Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quirál, en el que la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo

10

[0040] A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto desvelado se nombra o se representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto, así como las mezclas enantioméricas de los mismos.

15

[0041] El “exceso enantiomérico” o “% de exceso enantiomérico” de una composición se puede calcular usando la ecuación que se muestra a continuación. En el ejemplo que se muestra a continuación, una composición contiene el 90 % de un enantiómero, por ejemplo, el enantiómero S, y el 10 % del otro enantiómero, es decir, el enantiómero R.

20

$$ee = (90-10)/100 = 80\%$$

25

[0042] Por lo tanto, se dice que una composición que contiene el 90 % de un enantiómero y el 10 % del otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico del 80 %.

[0043] Los compuestos o composiciones descritos en este documento pueden contener un exceso enantiomérico de al menos el 50 %, 75 %, 90 %, 95 % o 99 % de una forma del compuesto, por ejemplo, el enantiómero S. En otras palabras, dichos compuestos o composiciones contienen un exceso enantiomérico del enantiómero S sobre el enantiómero R.

30

[0044] Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo, deuterio (²H), tritio (³H), carbono 13 (¹³C) o carbono 14 (¹⁴C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos descritos en la presente memoria, sean radiactivos o no, estén englobados dentro del alcance de la presente invención. Además, todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria pretenden estar dentro del alcance de la invención.

40

[0045] El compuesto puede ser útil como base libre o como una sal. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

45

[0046] Ciertos compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. El término “hidrato” o “hidratado” como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto formado por la unión de agua con el compuesto original.

50

[0047] En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están englobadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos descritos en este documento pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a estar englobadas dentro del alcance de la presente invención.

55

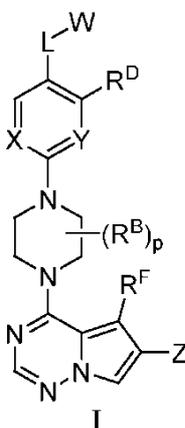
[0048] Como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a organismos a tratar por

los procedimientos de la presente invención. Dichos organismos incluyen preferiblemente, entre otros, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos, y similares), y más preferiblemente incluye a los seres humanos.

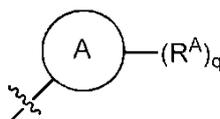
- 5 **[0049]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) suficiente para generar resultados beneficiosos o deseados. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que esté limitada a una formulación o vía de administración particular. Como se usa en el presente documento, el término “tratar” incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación, mejora o eliminación, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o mejora de un síntoma de la misma.

Compuestos

- 15 **[0050]** La presente descripción describe un compuesto que tiene la Fórmula estructural I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



- 20 W se selecciona entre hidrógeno y



- en el que el Anillo A se selecciona entre arilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, cicloalquilo y heterociclilo;

25 cada X e Y se selecciona independientemente entre CR¹ y N;

Z es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico; en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico y bicíclico está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^C;

L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -(alquilileno C₂-C₆)-, -(alquenileno C₂-C₆)-, -(haloalquileno C₁-C₆)-, -(heteroalquileno C₁-C₆)-, -(hidroxialquileno C₁-C₆)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -SO₂-, -N(R²)-, -O-(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₁-C₆)-O-, -N(R²)-CO-, -CO-N(R²)-, -(alquileno C₁-C₆)-N(R²)-, -N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-CO-(alquileno C₁-C₆)-, -CON(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-SO₂-, -SO₂-N(R²)-, -N(R²)-SO₂-(alquileno C₁-C₆)- y -SO₂-N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-;

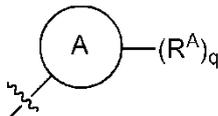
35 cada R^A y R^B se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, aralquilo monocíclico o bicíclico, -N(R²)(R²), ciano, y -OR²;

- 40 cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquileno C₁-C₆, halo, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, ariloxi

- monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, nitro, ciano, $-C(O)R^2$, $-OC(O)R^2$, $-C(O)O_2$, $-SR^2$, $-S(O)_2R^2$, $-S(O)_2N(R^2)(R^2)$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-S(O)_2N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^2$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-N(R^2)-C(O)R^2$, $-NR^2S(O)_2R^2$, $-P(O)(R^2)(R^2)$ y $-OR^2$; en el que cada uno de heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^a ; o 2 R^c junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^a ;
- 5 cada R^D y R^F se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-N(R^2)(R^2)$ y ciano;
- 10 cada R^1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , aralquilo monocíclico, hidroxialquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-N(R^2)(R^2)$ y $-OR^2$;
- cada R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, tioalquilo C_1-C_6 , $-NR''R''$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, en el que cada uno de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo y heterociclilo está sustituido
- 15 independientemente con 0-5 apariciones de R^b , o 2 R^2 junto con el átomo de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;
- cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , $-NR'R''$ y cicloalquilo, en el que cicloalquilo está sustituido con 0-5 apariciones de R^1 ;
- 20 cada R' es hidrógeno, hidroxilo, o alquilo C_1-C_6 ;
- cada R'' es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-C(O)-alquilo\ C_1-C_6$, $-C(O)-NR'R''$ o $-C(S)NR'R''$; y
- m, p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0051] En algunas realizaciones, W es H. En algunas realizaciones, W es

25



En algunas realizaciones, el Anillo A es arilo monocíclico o bicíclico sustituido con 0, 1, 2 o 3 R^A . En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo sustituido con halo. En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo sustituido con flúor o cloro. En algunas realizaciones, el Anillo A es 4-fluorofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 2,4-difluorofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 2, 4, 6-trifluorofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 4-clorofenilo.

30

[0052] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , $-N(R^2)(R^2)$, ciano, y $-OR^2$. En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 y halo. En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre flúor, cloro y metilo. En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre flúor y cloro. En algunas realizaciones, R^A es metilo. En algunas realizaciones, R^A es flúor y q es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, R^A es cloro y flúor y q es 2. En algunas realizaciones, R^A es metilo y flúor y q es 2.

40

[0053] En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , $-N(R^2)(R^2)$, ciano y $-OR^2$. En algunas realizaciones, R^B es alquilo C_1-C_6 o hidroxialquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^B es metilo, etilo o hidroximetilo. En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1.

45

[0054] En algunas realizaciones, al menos uno de X e Y es N. En algunas realizaciones, X e Y son ambos N. En algunas realizaciones, X e Y son ambos CR^1 . En algunas realizaciones, X e Y son ambos CH.

[0055] En algunas realizaciones, Z es arilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heterociclilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, Z se selecciona entre pirazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo y piridilo. En algunas realizaciones, Z está sustituido con 0, 1 o 2 apariciones de R^C . En algunas realizaciones, Z está sustituido con 0 o 1 apariciones de R^C .

50

[0056] En algunas realizaciones, R^C se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C_1-C_6 , alquinilo

55

C₁-C₆, halo, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclicilalquilo monocíclico o bicíclico, -C(O)R², -OC(O)R², -C(O)OR², -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²) y -OR². En algunas realizaciones, R^C se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C₁-C₆, halo, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclicilalquilo monocíclico o bicíclico, -C(O)R², -C(O)O₂, -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²) y -OR². En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, halo, monocíclico y heterociclilo bicíclico.

[0057] En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²), o ciano. En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno o -N(R²)(R²). En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno o -NH₂.

[0058] En algunas realizaciones, R^F es hidrógeno o halo, por ejemplo, cloro o flúor. En algunas realizaciones, R^F es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^F es cloro o flúor.

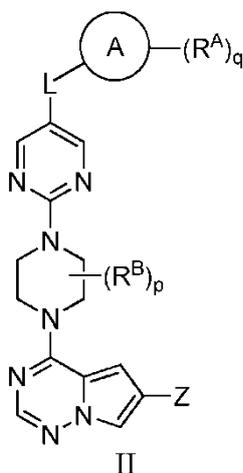
[0059] En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -(alquenileno C₂-C₆)-, -(haloalquileno C₁-C₆)-, -(hidroxialquileno C₁-C₆)-, -S-, -S(O), -SO₂-, y -N(R²)-. En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -S-, y -SO₂-. En algunas realizaciones, L es -(C(R²)(R²))_m-. En algunas realizaciones, L es un enlace o CH₂. En algunas realizaciones, L es -(C(R²)(R²))_m-, en el que cada R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, -NR²R²-, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ y cicloalquilo; y m es 1.

[0060] En algunas realizaciones, cada R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, -NR²R²-, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, y cicloalquilo, en el que cada uno de alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^b, o 2 R² junto con el átomo de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, cada R² se selecciona independientemente entre halo, hidrógeno, hidroxilo, -NR²R² y alquilo C₁-C₆ en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^b. En algunas realizaciones, R^b es independientemente hidrógeno, halo o hidroxilo. En algunas realizaciones, L es -NR²R²-. En algunas realizaciones, R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, L es -S-. En algunas realizaciones, L es -CH₂-.

[0061] En algunas realizaciones, m es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

[0062] En algunas realizaciones, p es 0 o 1.

[0063] En algunas realizaciones, q es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. La presente invención presenta un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



El Anillo A se selecciona entre arilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, cicloalquilo y

heterociclilo;

Z se selecciona entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, y heterocicliclalquilo monocíclico o bicíclico; en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterocicliclalquilo monocíclico y bicíclico está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^C;

L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -(alquinileno C₂-C₆)-, -(alquenileno C₂-C₆)-, -(haloalquileno C₁-C₆)-, -(heteroalquileno C₁-C₆)-, -(hidroxialquileno C₁-C₆)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -SO₂-, -N(R²)-, -O-(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₁-C₆)-O-, -N(R²)-CO-, -CO-N(R²)-, -(alquileno C₁-C₆)-N(R²)-, -N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-CO-(alquileno C₁-C₆)-, -CON(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-SO₂-, -SO₂-N(R²)-, -N(R²)-SO₂-(alquileno C₁-C₆)- y -SO₂-N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-;

cada R^A y R^B se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, aralquilo monocíclico o bicíclico, -N(R²)(R²), ciano, y -OR²;

15 cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquino C₁-C₆, halo, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, ariloxi monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterocicliclalquilo monocíclico o bicíclico, nitro, ciano, -C(O)R², -OC(O)R², -C(O)O₂, -SR², -S(O)₂R², -S(O)₂-N(R²)(R²), -(alquileno C₁-C₆)-S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²), -N(R²)(R²)-C(O)R², -(alquileno C₁-C₆)-N(R²)-C(O)R², -NR²S(O)₂R², -P(O)(R²)(R²) y -OR²; en el que cada uno de heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquino, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^A; o 2 R^C junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^A;

25 cada R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, tioalquilo C₁-C₆, -NR²R², alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterocicliclalquilo, en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo y heterociclilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^b, o 2 R² junto con el átomo de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

30 cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, -C(O)R¹, C(O)OR¹, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -NR¹R¹ y cicloalquilo, en el que cicloalquilo está sustituido con 0-5 apariciones de R¹;

cada R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alquilo C₁-C₆;

cada R^{1'} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-NR¹R^{1'}; -C(S)NR¹R^{1'}; y

m, p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

35

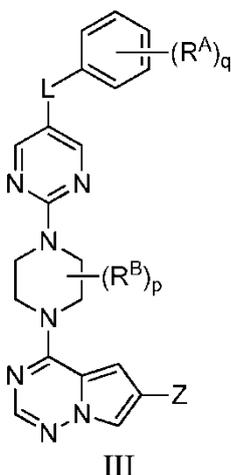
[0064] En algunas realizaciones, A es un arilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el Anillo A es arilo monocíclico o bicíclico sustituido con 0, 1, 2 o 3 R^A. En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo sustituido con halo. En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo sustituido con flúor o cloro. En algunas realizaciones, el Anillo A es 4-fluorofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 2,4-difluorofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 2,4,6-trifluorofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 4-clorofenilo.

[0065] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²), ciano, y -OR². En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ y halo. En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre flúor, cloro y metilo. En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre flúor y cloro. En algunas realizaciones, R^A es metilo. En algunas realizaciones, R^A es flúor y q es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, R^A es cloro y flúor y q es 2. En algunas realizaciones, R^A es metilo y flúor y q es 2.

50 **[0066]** En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²), ciano y -OR². En algunas realizaciones, R^B es alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R^B es metilo, etilo o hidroximetilo. En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1.

55 **[0067]** En algunas realizaciones, Z es arilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heterociclilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, Z se selecciona entre pirazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo y piridilo. En algunas realizaciones, Z está sustituido con 0, 1 o 2 apariciones de R^C. En algunas realizaciones, Z está sustituido con 0 o 1 apariciones de R^C.

- [0068]** En algunas realizaciones, R^C se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C_1-C_6 , alquino C_1-C_6 , halo, heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, $-C(O)R^2$, $-OC(O)R^2$, $-C(O)OR^2$, $-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$ y $-OR^2$. En algunas realizaciones, R^C se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C_1-C_6 , halo, hidroxialquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, $-C(O)R^2$, $-C(O)O_2$, $-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$ y $-OR^2$. En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halo, heterociclilo monocíclico o bicíclico.
- 10 **[0069]** En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-N(R^2)(R^2)$, o ciano. En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno o $-N(R^2)(R^2)$. En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno o $-NH_2$.
- 15 **[0070]** En algunas realizaciones, R^F es hidrógeno o halo, por ejemplo, cloro o flúor. En algunas realizaciones, R^F es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^F es cloro o flúor.
- [0071]** En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace, $-(C(R^2)(R^2))_m-$, $-(alquilenilo\ C_2-C_6)-$, $-(haloalquilenilo\ C_1-C_6)-$, $-(hidroxialquilenilo\ C_1-C_6)-$, $-S-$, $-S(O)$, $-SO_2-$, y $-N(R^2)-$. En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace, $-(C(R^2)(R^2))_m-$, $-S-$, y $-SO_2-$. En algunas realizaciones, L es $-(C(R^2)(R^2))_m-$. En algunas realizaciones, L es un enlace o CH_2 . En algunas realizaciones, L es $-(C(R^2)(R^2))_m-$, en el que cada R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, $-NR''R''$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 y cicloalquilo; y m es 1.
- 20 **[0072]** En algunas realizaciones, cada R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, $-NR''R''$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, en el que cada uno de alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^b , o 2 R^2 junto con el átomo de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, hidrógeno, hidroxilo, $-NR''R''$, alquilo C_1-C_6 en el que el alquilo C_1-C_6 está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^b . En algunas realizaciones, R^b es independientemente hidrógeno, halo o hidroxilo. En algunas realizaciones, L es $-NR''R''$. En algunas realizaciones, R'' es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R'' es hidrógeno. En algunas realizaciones, L es $-S-$. En algunas realizaciones, L es $-CH_2-$.
- 30 **[0073]** En algunas realizaciones, m es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.
- 35 **[0074]** En algunas realizaciones, p es 0 o 1.
- [0075]** En algunas realizaciones, q es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3.
- 40 **[0076]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



- Z se selecciona entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, y heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico; en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico y bicíclico está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^C;
- L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -(alquinileno C₂-C₆)-, -(alquenileno C₂-C₆)-, -(haloalquileno C₁-C₆)-, -(heteroalquileno C₁-C₆)-, -(hidroxialquileno C₁-C₆)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -SO₂-, -N(R²)-, -O-(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₁-C₆)-O-, -N(R²)-CO-, -CO-N(R²)-, -(alquileno C₁-C₆)-N(R²)-, -N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-CO-(alquileno C₁-C₆)-, -CON(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-SO₂-, -SO₂-N(R²)-, -N(R²)-SO₂-(alquileno C₁-C₆)- y -SO₂-N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-;
- cada R^A y R^B se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, aralquilo monocíclico o bicíclico, -N(R²)(R²), ciano, y -OR²;
- cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquino C₁-C₆, halo, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, ariloxi monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, nitro, ciano, -C(O)R², -OC(O)R², -C(O)O₂, -SR², -S(O)₂R², -S(O)₂-N(R²)(R²), -(alquileno C₁-C₆)-S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²), -N(R²)(R²)-C(O)R², -(alquileno C₁-C₆)-N(R²)-C(O)R², -NR²S(O)₂R², -P(O)(R²)(R²) y -OR²; en el que cada uno de heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquino, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^a; o 2 R^C junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^a;
- cada R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, tior, tioalquilo C₁-C₆, -NR²R², alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo y heterociclilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^b, o 2 R² junto con el átomo de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;
- cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -C(O)R¹, C(O)OR¹, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -NR²R² y cicloalquilo, en el que cicloalquilo está sustituido con 0-5 apariciones de R¹;
- cada R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alquilo C₁-C₆;
- cada R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-NR²R²; -C(S)NR²R²; y
- m, p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0077] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²), ciano, y -OR². En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²), ciano, -OR². En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ y halo. En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre flúor, cloro y metilo. En algunas realizaciones, R^A es halo. En algunas realizaciones, R^A se selecciona independientemente entre flúor y cloro. En algunas realizaciones, R^A es metilo. En algunas realizaciones, R^A es flúor y q es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, R^A

es cloro y flúor y q es 2. En algunas realizaciones, R^A es metilo y flúor y q es 2.

[0078] En algunas realizaciones, Z es arilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heterociclilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, Z se selecciona entre pirazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo y piridilo. En algunas realizaciones, Z está sustituido con 0, 1 o 2 apariciones de R^C. En algunas realizaciones, Z está sustituido con 0 o 1 apariciones de R^C.

[0079] En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -N(R²)(R²), ciano y -OR². En algunas realizaciones, R^B es alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R^B es metilo, etilo o hidroximetilo. En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1.

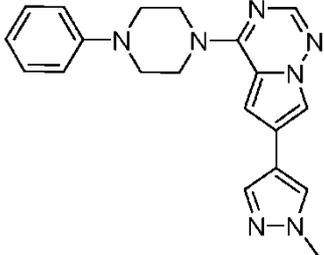
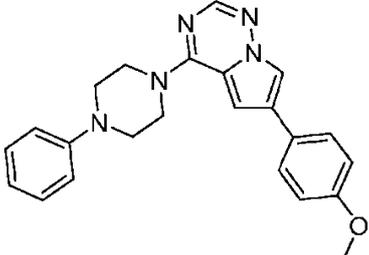
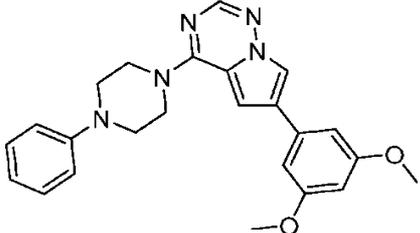
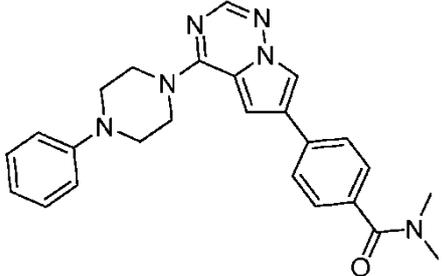
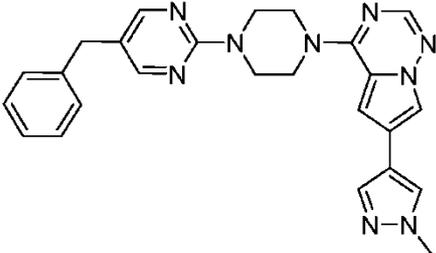
[0080] En algunas realizaciones, R^C se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₁-C₆, halo, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, -C(O)R², -OC(O)R², -C(O)OR², -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²) y -OR². En algunas realizaciones, R^C se selecciona independientemente entre ciano, alquilo C₁-C₆, halo, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, -C(O)R², -C(O)O₂, -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²) y -OR². En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, halo, heterociclilo monocíclico o bicíclico.

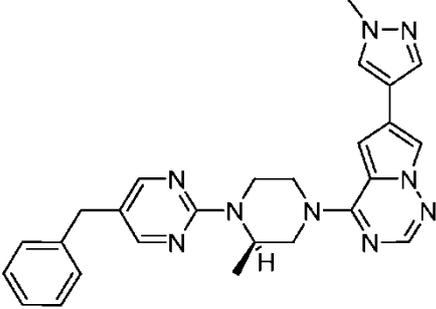
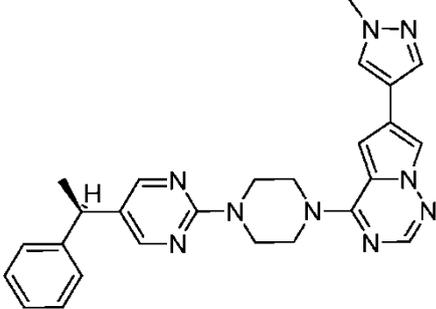
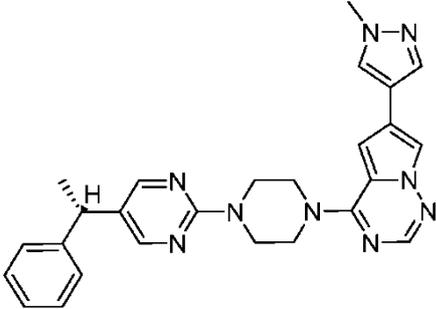
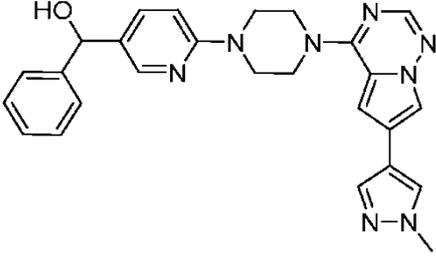
[0081] En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -(alquilenilo C₂-C₆)-, -(haloalquilenilo C₁-C₆)-, -(hidroxialquilenilo C₁-C₆)-, -S-, -S(O), -SO₂-, y -N(R²)-. En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -S-, y -SO₂-. En algunas realizaciones, L es -(C(R²)(R²))_m-. En algunas realizaciones, L es un enlace o CH₂. En algunas realizaciones, L es -(C(R²)(R²))_m-, en el que cada R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, -NR²R²-, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ y cicloalquilo; y m es 1.

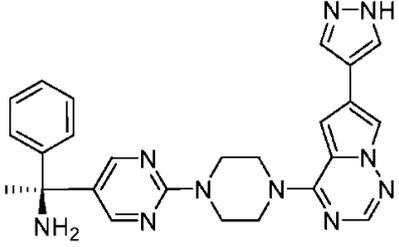
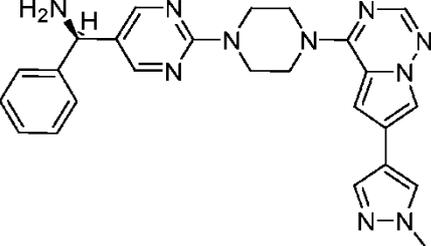
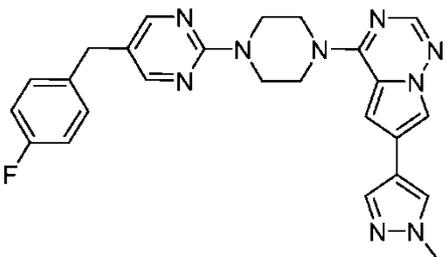
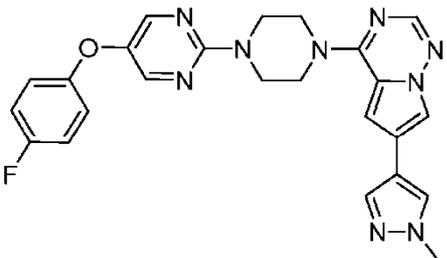
[0082] En algunas realizaciones, q es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, q es 1, 2 o 3.

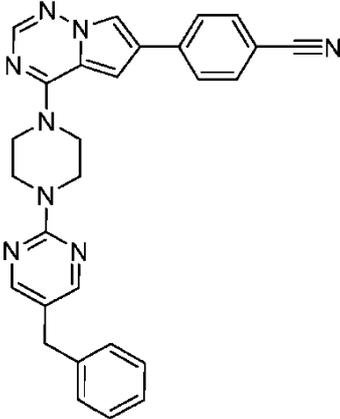
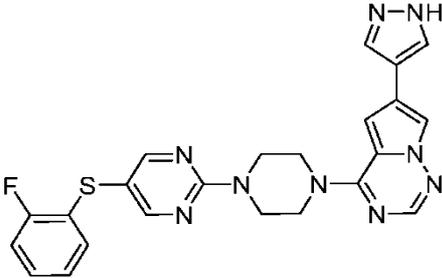
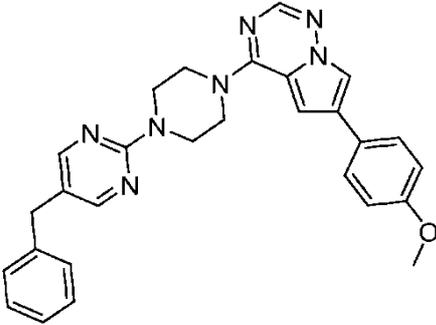
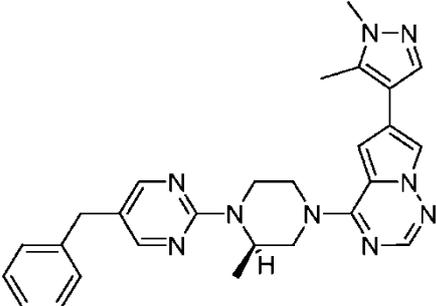
[0083] La invención también presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier compuesto de Fórmulas II-III. Los compuestos 1-6 y 11 son compuestos de referencia. La tabla siguiente muestra las estructuras de los compuestos descritos en este documento.

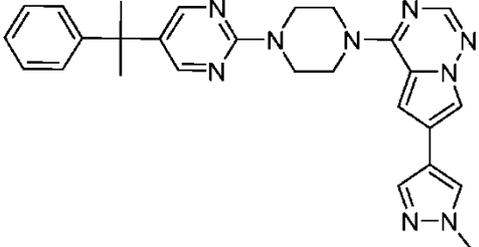
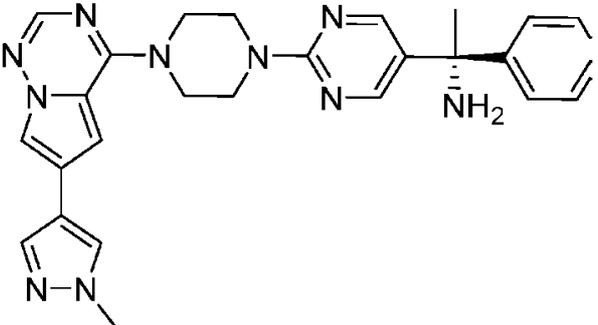
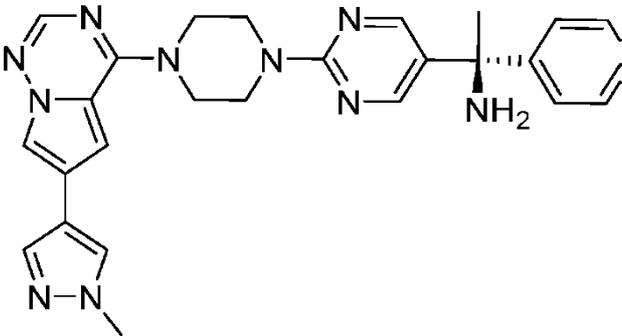
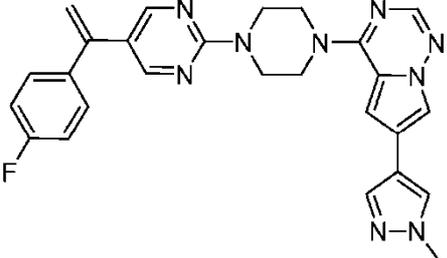
35

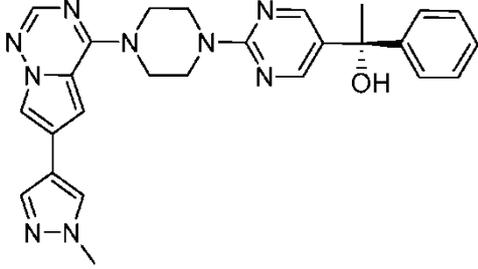
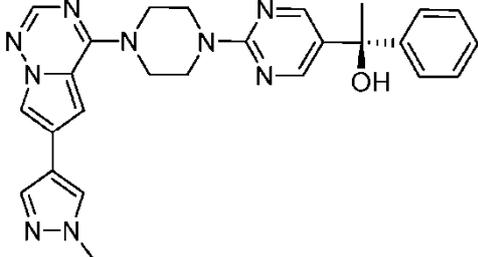
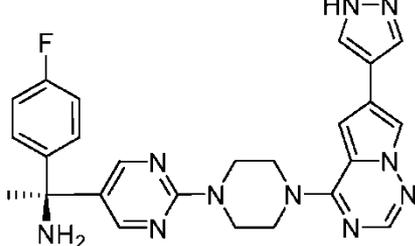
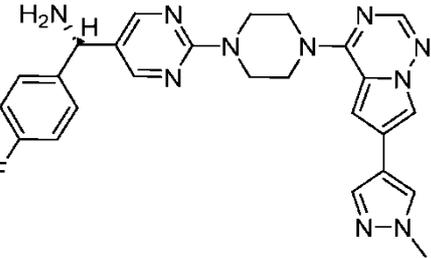
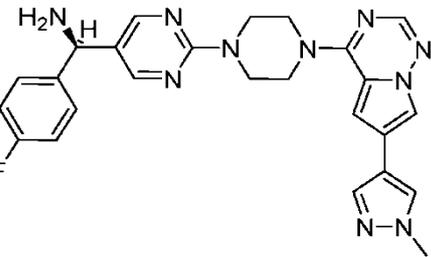
Número de compuesto	Estructura
1	 <chem>C1CCN(C1)Cc2nc3c(ncn3)cc2</chem>
2	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2cnc3c(ncn3)cc2N4CCN(C4)c5ccccc5</chem>
4	 <chem>COC1=CC(OC)=C(C=C1)c2cnc3c(ncn3)cc2N4CCN(C4)c5ccccc5</chem>
6	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)c2cnc3c(ncn3)cc2N4CCN(C4)c5ccccc5</chem>
7	 <chem>C1CCN(C1)Cc2nc3c(ncn3)cc2Cc4ccccc4</chem>

Número de compuesto	Estructura
8	 <p>Chemical structure 8: A piperazine ring substituted with a benzyl group, a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group, and a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group.</p>
9	 <p>Chemical structure 9: A piperazine ring substituted with a 1-phenylethyl group, a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group, and a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group.</p>
10	 <p>Chemical structure 10: A piperazine ring substituted with a 1-phenylethyl group, a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group, and a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group.</p>
11	 <p>Chemical structure 11: A piperazine ring substituted with a 1-phenylethanol group, a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group, and a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group.</p>

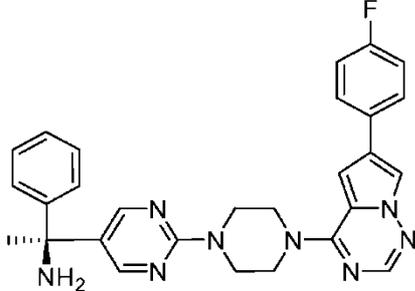
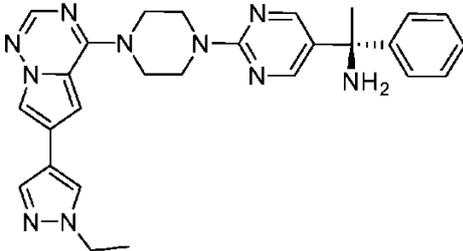
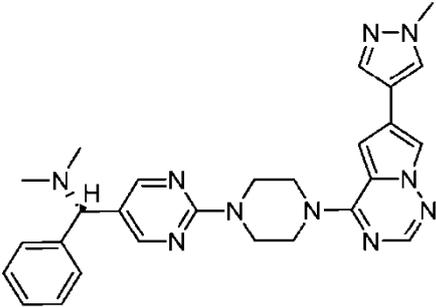
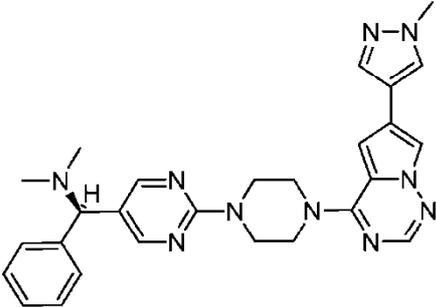
Número de compuesto	Estructura
12	
13	
14	
15	

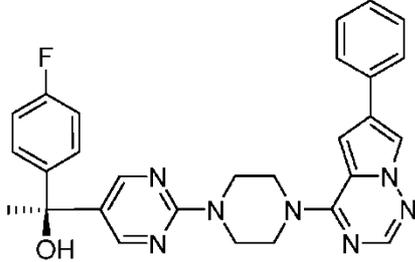
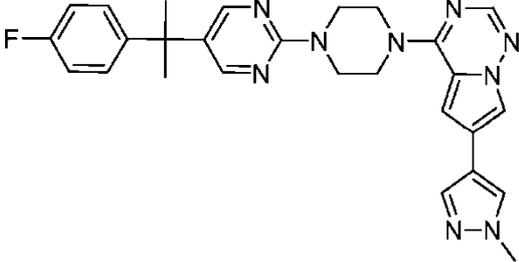
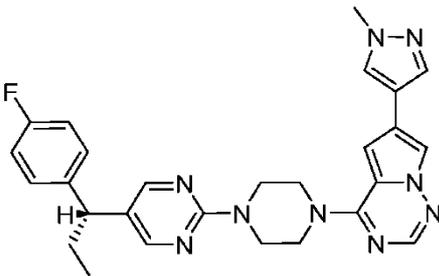
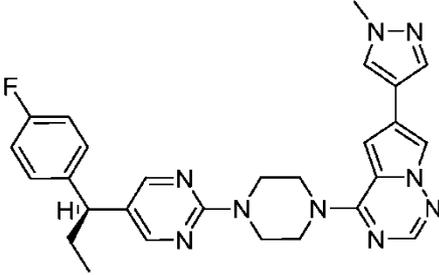
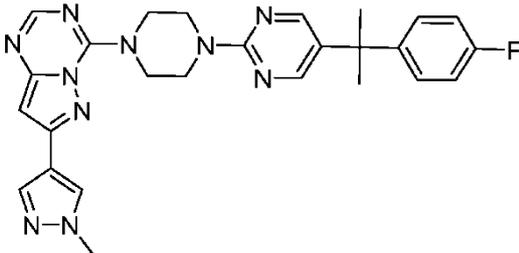
Número de compuesto	Estructura
16	 <chem>C1CN(C1)c2nc3c(ncn3)cc2-c4ccc(C#N)cc4N5C=NC=C(C5)Cc6ccccc6</chem>
17	 <chem>Fc1ccccc1S2=CN=C(N2)N3CCN(C3)c4nc5c(ncn5)cc4</chem>
18	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3)cc2N4CCN(C4)C5=CN=C(C5)Cc6ccccc6</chem>
19	 <chem>Cc1nc2c(ncn2)cc1N3CCN(C3)C4=CN=C(C4)Cc5ccccc5[C@H]6CCN(C6)C7=CN=C(C7)Cc8ccccc8</chem>

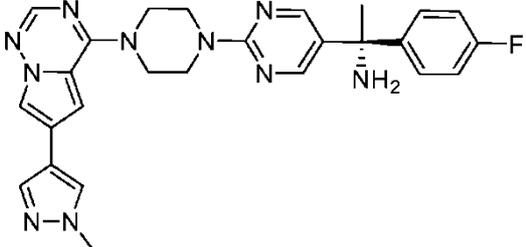
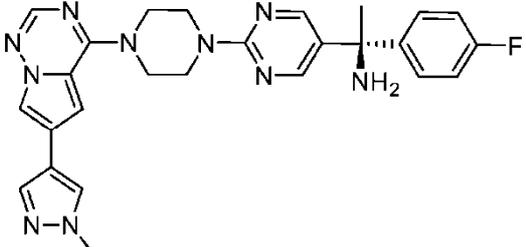
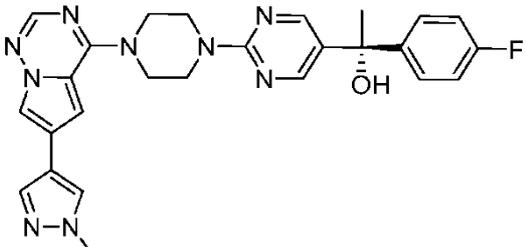
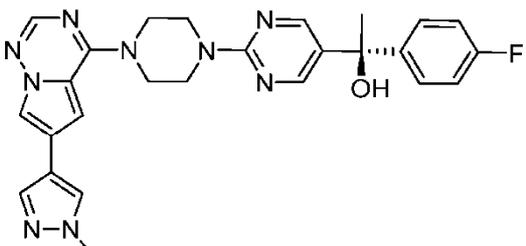
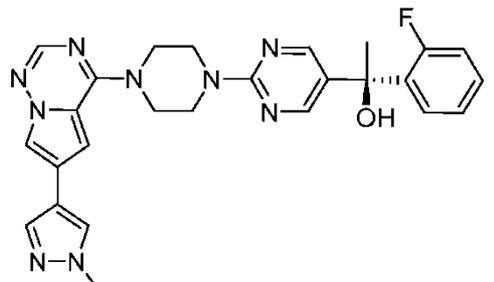
Número de compuesto	Estructura
20	
21	
22	
23	

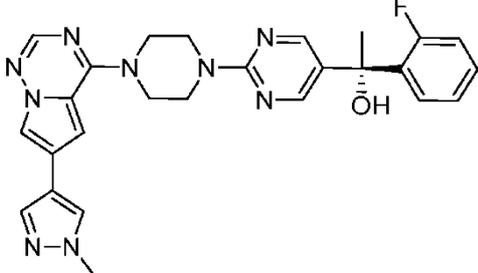
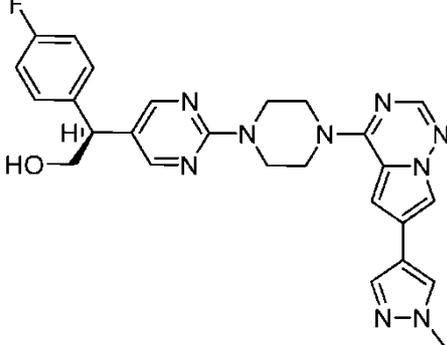
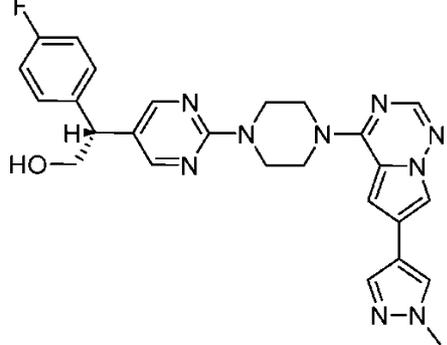
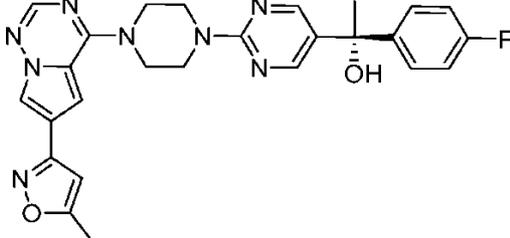
Número de compuesto	Estructura
24	
25	
26	
27	
28	

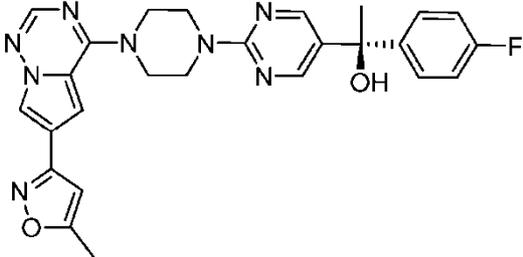
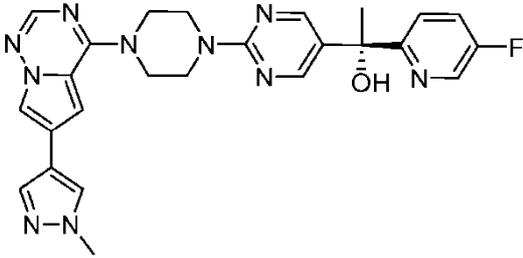
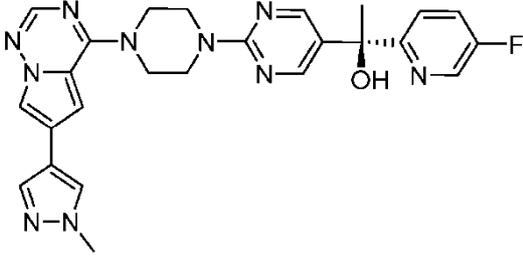
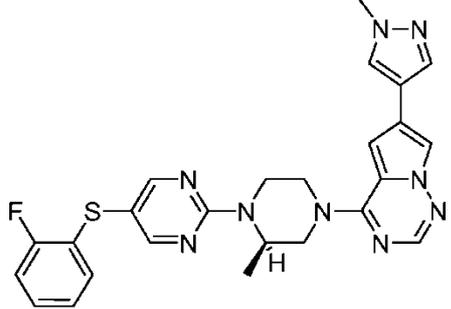
Número de compuesto	Estructura
29	
30	
31	
32	
33	

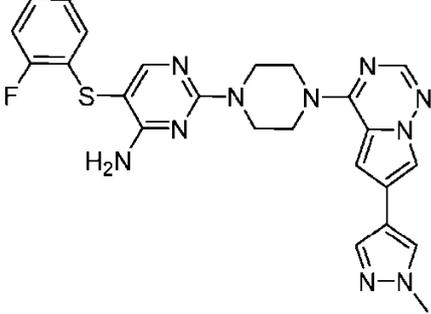
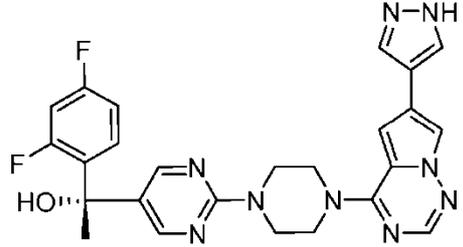
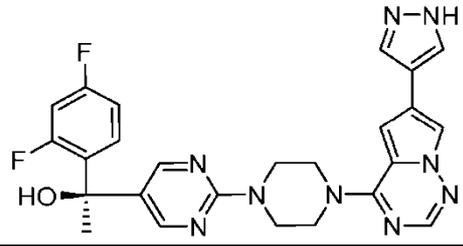
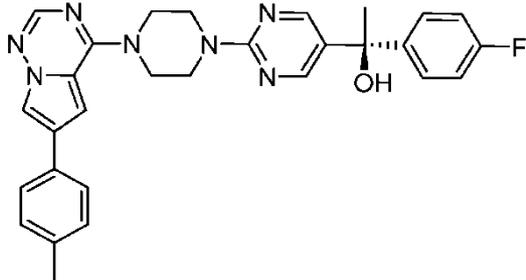
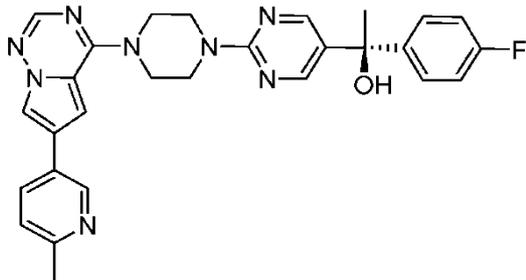
Número de compuesto	Estructura
34	
35	
36	
37	

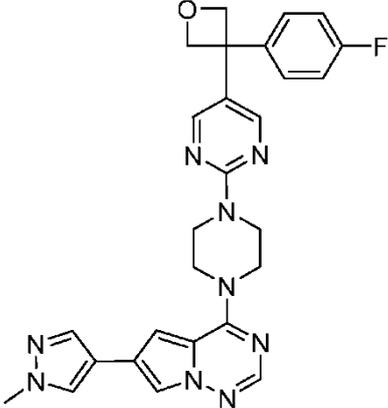
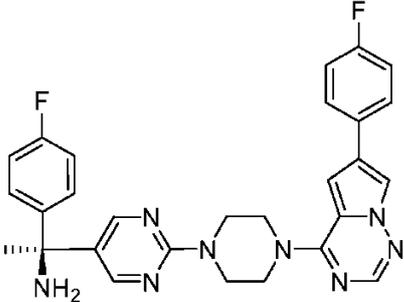
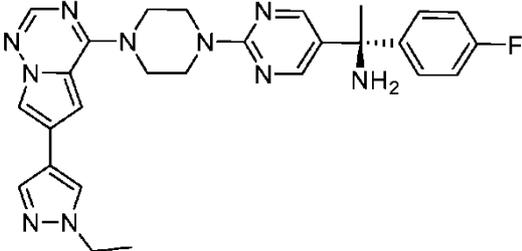
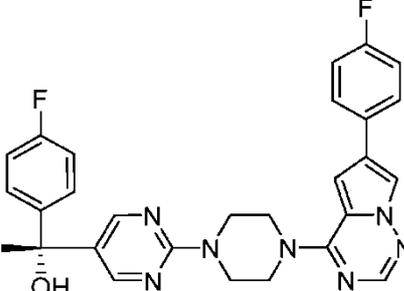
Número de compuesto	Estructura
38	
39	
40	
41	
42	

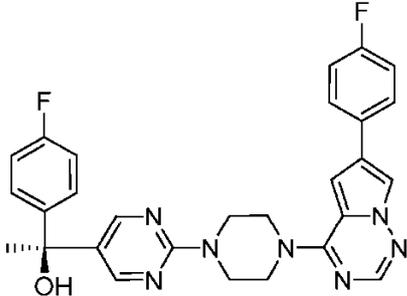
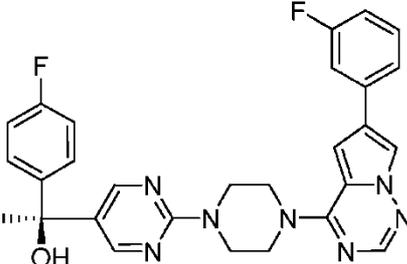
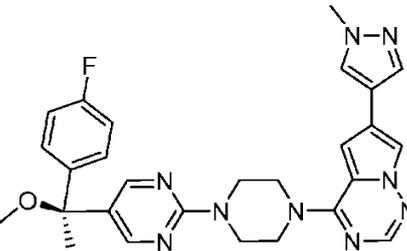
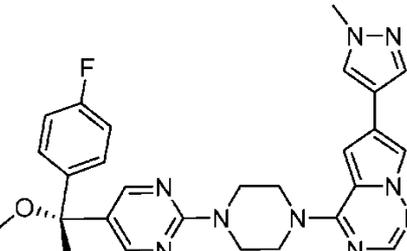
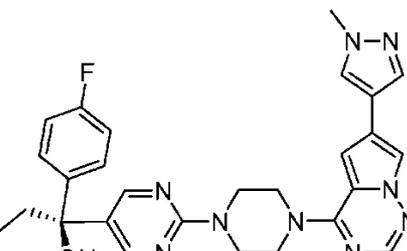
Número de compuesto	Estructura
43	
44	
45	
46	
47	

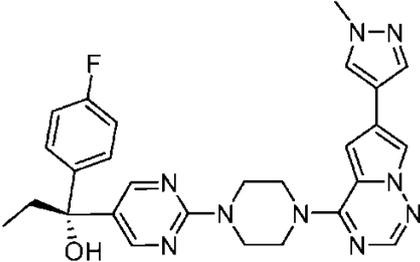
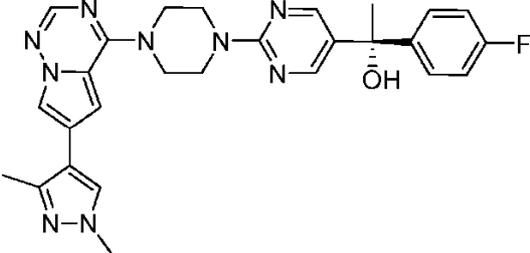
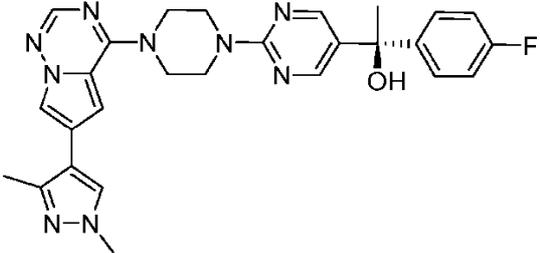
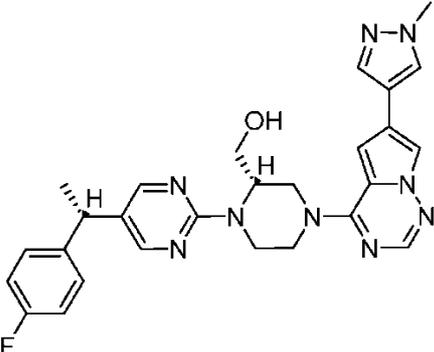
Número de compuesto	Estructura
48	
49	
50	
51	

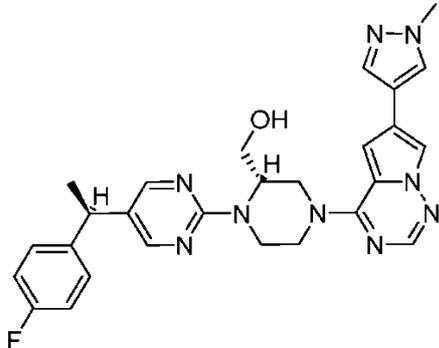
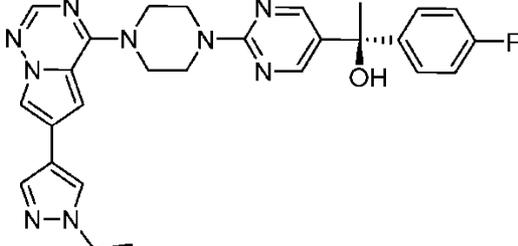
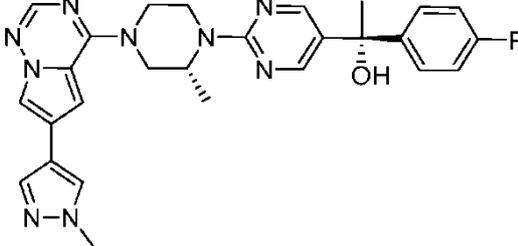
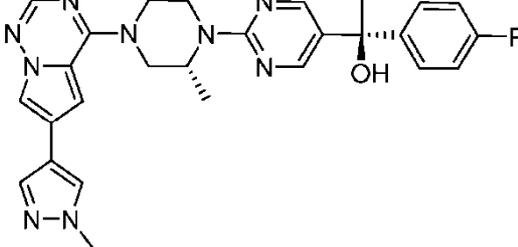
Número de compuesto	Estructura
52	
53	
54	
55	

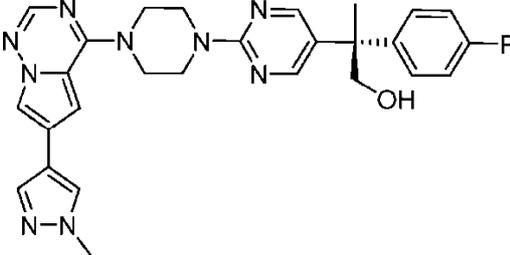
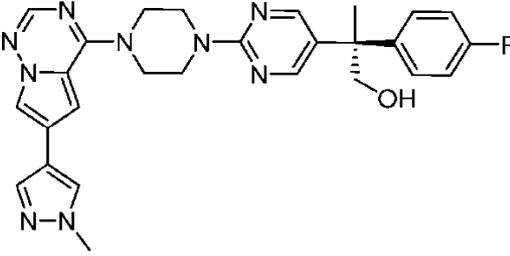
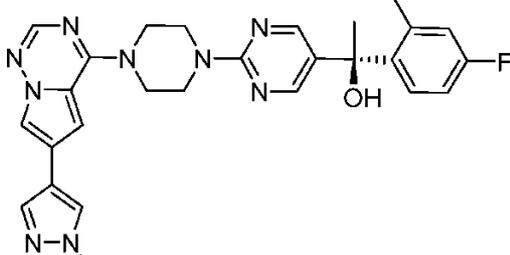
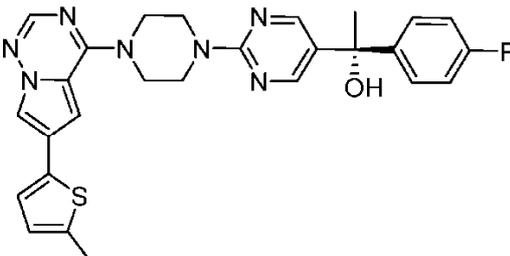
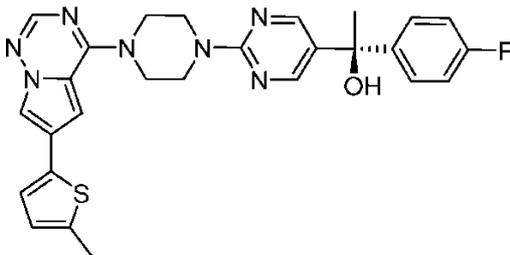
Número de compuesto	Estructura
56	
57	
58	
59	
60	

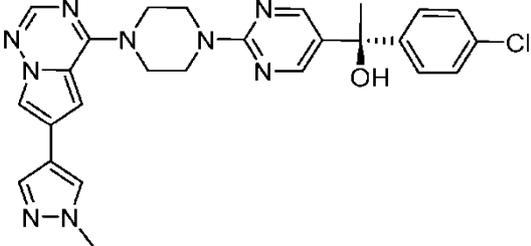
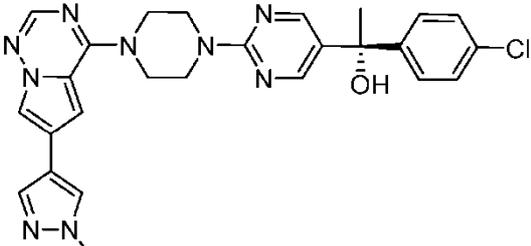
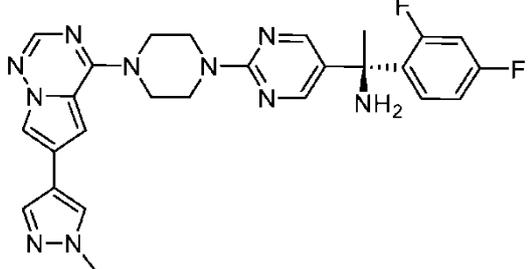
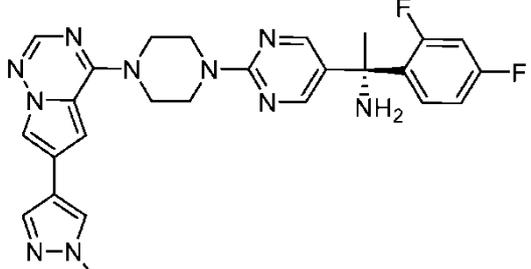
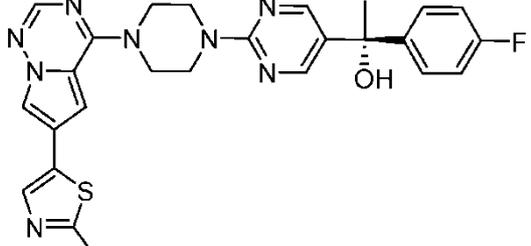
Número de compuesto	Estructura
61	
62	
63	
64	

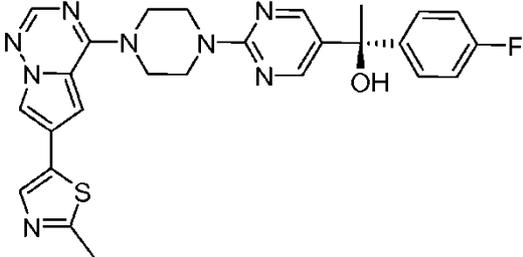
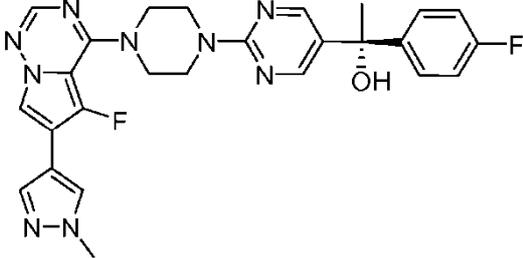
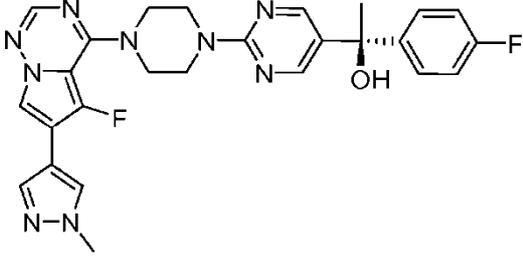
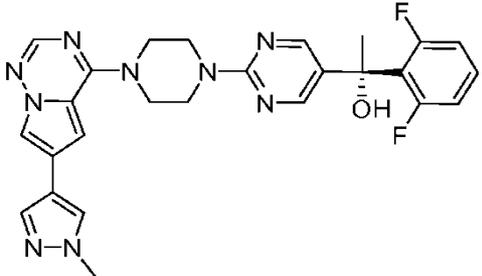
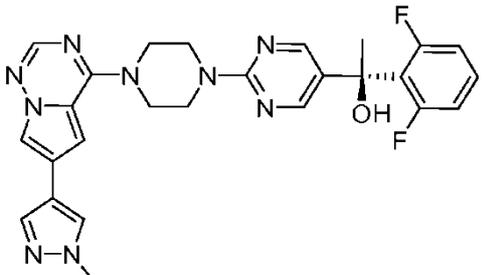
Número de compuesto	Estructura
65	
66	
67	
68	
69	

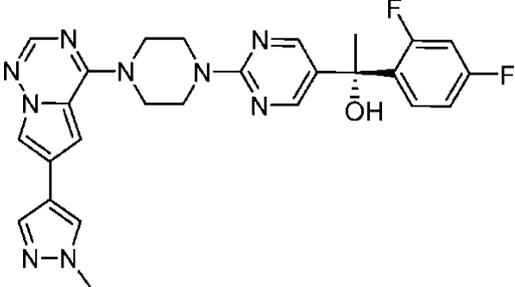
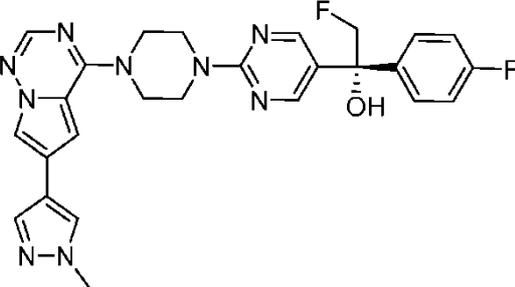
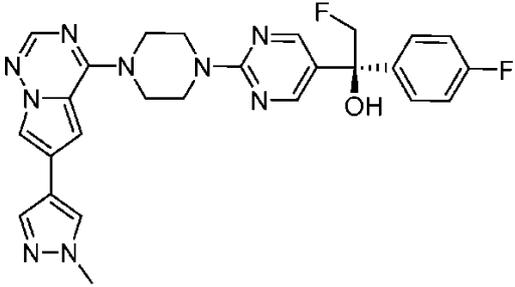
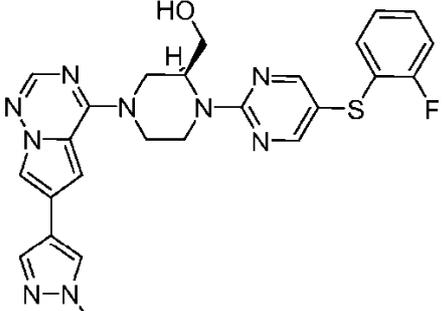
Número de compuesto	Estructura
70	
71	
72	
73	

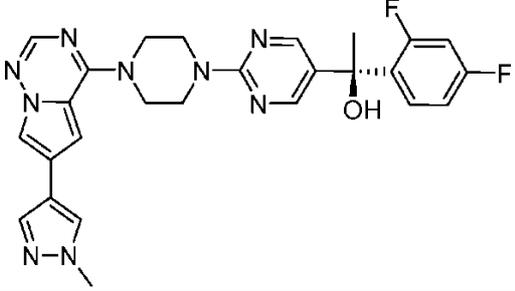
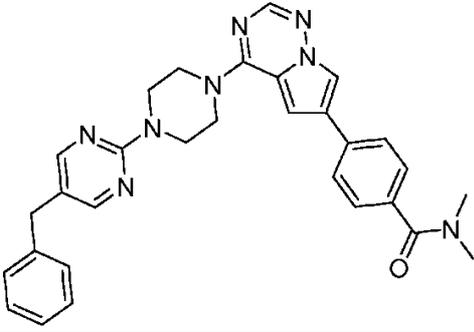
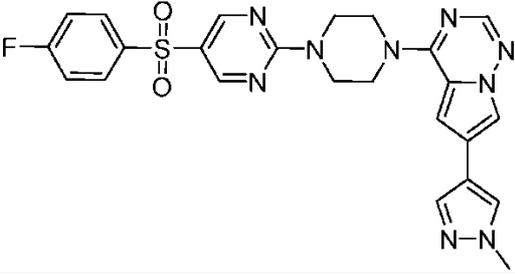
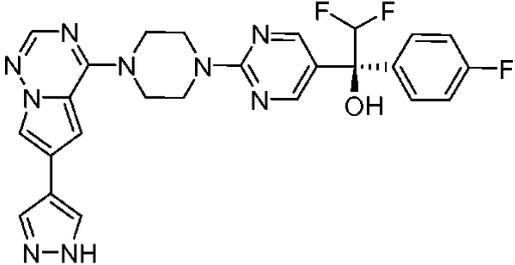
Número de compuesto	Estructura
74	
75	
76	
77	

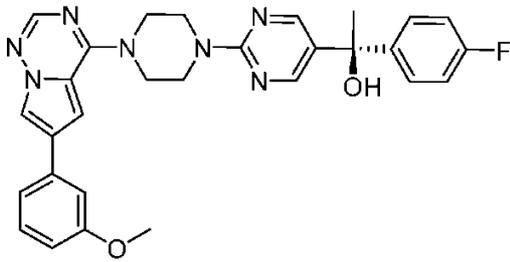
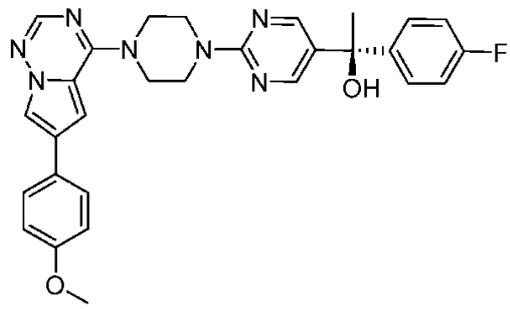
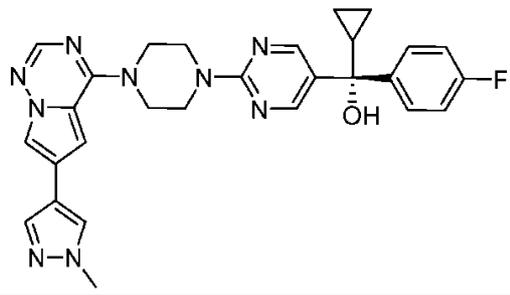
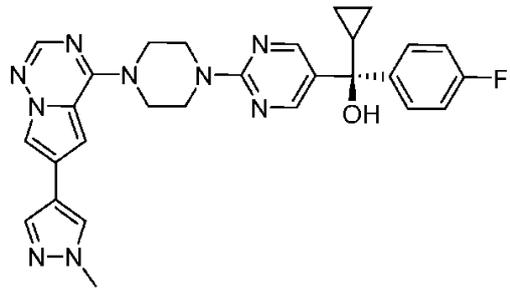
Número de compuesto	Estructura
78	
79	
80	
81	
82	

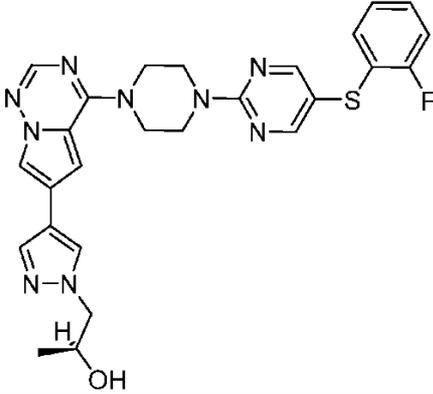
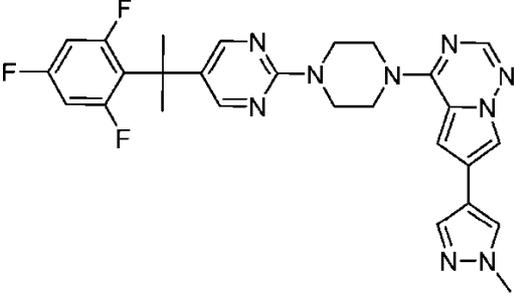
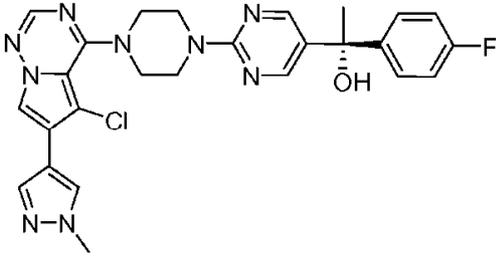
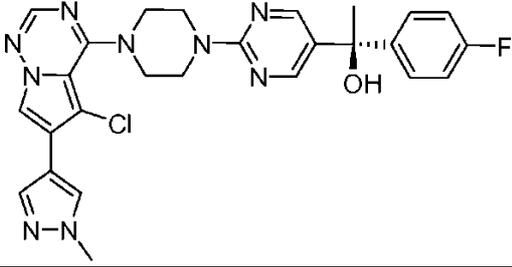
Número de compuesto	Estructura
83	
84	
85	
86	
87	

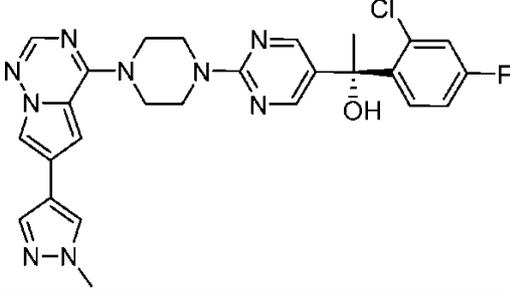
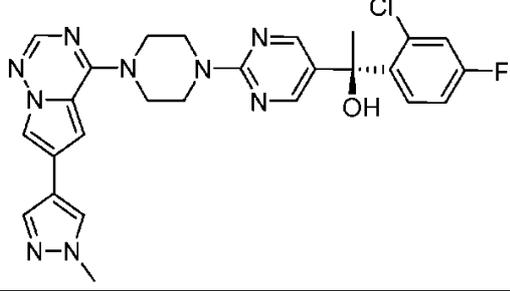
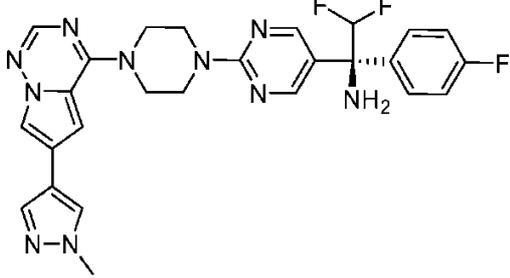
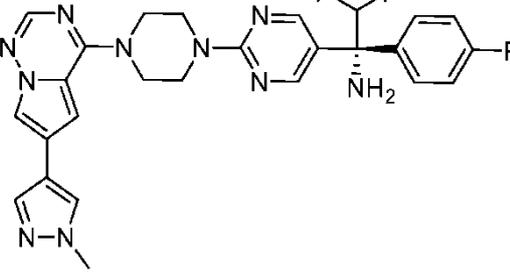
Número de compuesto	Estructura
88	 <chem>CN1C=NC=C1c2cc3ncnc3n2C4CCNCC4C5=CN=CN=C5C(C)Oc6ccc(F)cc6</chem>
89	 <chem>CN1C=NC=C1c2cc3ncnc3n2C4CCNCC4C5=CN=CN=C5C(C)Oc6ccc(F)cc6O</chem>
90	 <chem>CN1C=NC=C1c2cc3ncnc3n2C4CCNCC4C5=CN=CN=C5C(F)C(O)c6ccc(F)cc6</chem>
91	 <chem>CN1C=NC=C1c2cc3ncnc3n2C4CCNCC4C5=CN=CN=C5C(C)Oc6cc(F)c(F)cc6</chem>
92	 <chem>CN1C=NC=C1c2cc3ncnc3n2C4CCNCC4C5=CN=CN=C5C(C)Oc6cc(F)c(F)cc6O</chem>

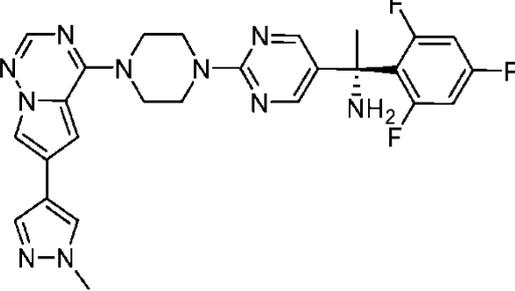
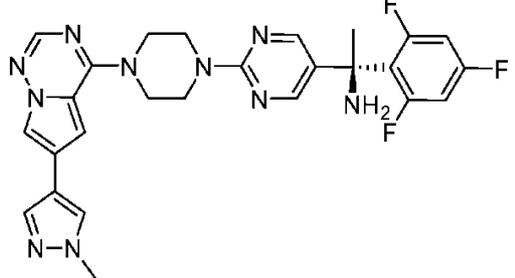
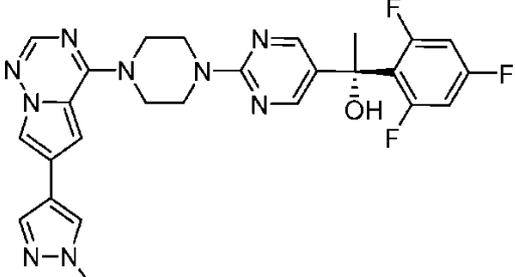
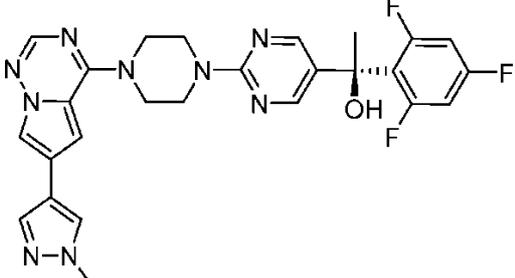
Número de compuesto	Estructura
93	
95	
96	
97	

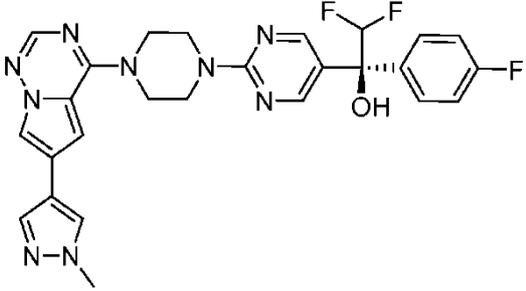
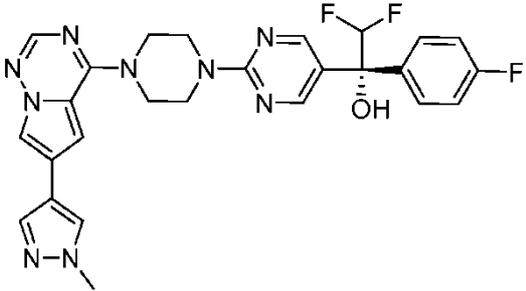
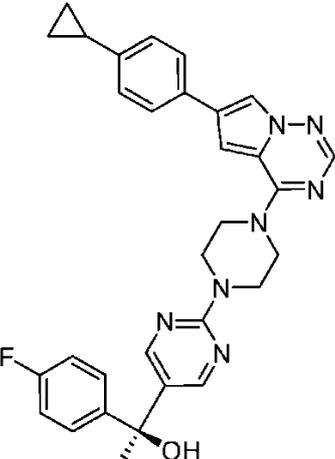
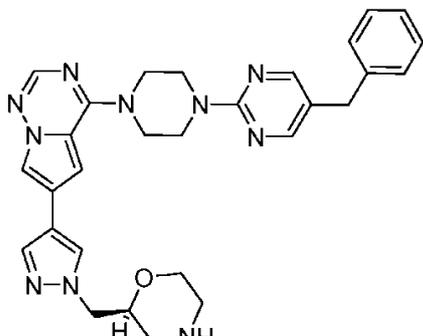
Número de compuesto	Estructura
94	
98	
99	
100	

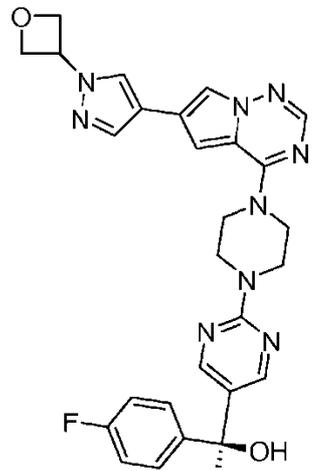
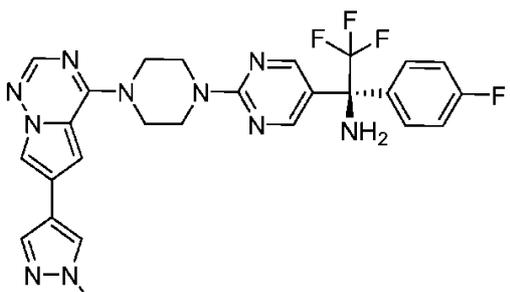
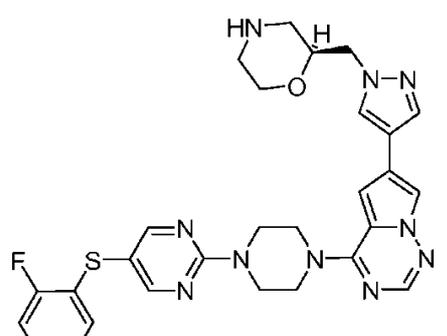
Número de compuesto	Estructura
101	
102	
103	
104	

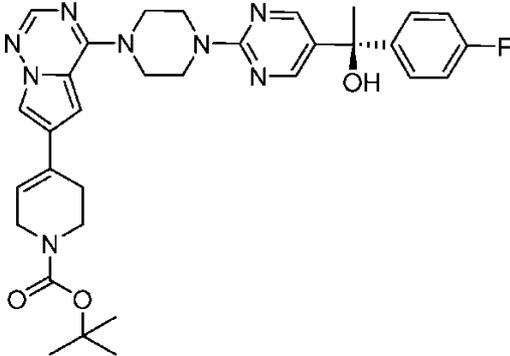
Número de compuesto	Estructura
105	
106	
107	
108	

Número de compuesto	Estructura
109	
110	
111	
112	

Número de compuesto	Estructura
113	
114	
115	
116	

Número de compuesto	Estructura
117	
118	
119	
120	

Número de compuesto	Estructura
121	 <chem>O[C@@H](c1ccc(F)cc1)c2nc3ncnc3n2N4CCN(C4)c5cc6c(ncn5)C7CCOC7</chem>
122	 <chem>Nc1ccc(F)cc1[C@@H](C(F)(F)F)c2nc3ncnc3n2N4CCN(C4)c5cc6c(ncn5)C7CCOC7</chem>
123	 <chem>C1CCN(C1)c2cc3c(ncn2)C4CCOC4c5cc6c(ncn5)C7CCOC7</chem>

Número de compuesto	Estructura
124	

Síntesis

- [0084]** Los compuestos de la invención, que incluyen sales y N-óxidos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles, tales como las de los Esquemas a continuación. Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia de síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para una etapa concreta de la reacción.
- [0085]** La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores adecuados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, John Wiley & Sons: New Jersey, (2006). Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) (por ejemplo, de ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja (IR), espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas (MS), o mediante procedimientos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

25 Indicaciones

- [0086]** Los compuestos descritos en este documento pueden ser útiles para tratar afecciones asociadas con la actividad de la KIT aberrante, en seres humanos o no humanos. Las mutaciones activadoras en la KIT se encuentran en múltiples indicaciones, incluyendo mastocitosis sistémica, GIST (tumores del estroma gastrointestinal), LMA (leucemia mieloide aguda), melanoma, seminoma, tumores de células germinales intracraneales y linfoma de células B mediastínicas.
- [0087]** La mastocitosis se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por una acumulación excesiva de mastocitos en un tejido o en múltiples tejidos. La mastocitosis se subdivide en dos grupos de trastornos: (1) la mastocitosis cutánea (MC) describe formas que están limitadas a la piel; y (2) la mastocitosis sistémica (MS) describe formas en las que los mastocitos se infiltran en órganos extracutáneos, con o sin afectación cutánea. La MS se subdivide a su vez en cinco formas: indolente (ISM), latente (SSM), agresiva (ASM), MS con enfermedad hemotológica de linaje celular no mastocítico (MS-AHNMD) y leucemia mastocítica (MCL).
- [0088]** El diagnóstico de la mastocitosis sistémica se basa en parte en estudios histológicos y citológicos de médula ósea que muestran infiltración por mastocitos de morfología frecuentemente atípica, que a menudo expresan de forma anómala marcadores que no son mastocitos (CD25 y/o CD2). El diagnóstico de la MS se confirma cuando

se produce la infiltración de mastocitos en la médula ósea en el contexto de uno de los siguientes: (1) morfología anómala de los mastocitos (células en forma de huso); (2) nivel elevado de triptasa sérica por encima de 20 ng/ml; o (3) la presencia de la mutación activadora de la KIT D816V.

5 **[0089]** Las mutaciones activadoras en posición D816 se encuentran en la gran mayoría de los casos de mastocitosis (90-98 %), siendo las mutaciones más comunes D816V y D816H, y D816Y. La mutación D816V se encuentra en el bucle de activación del dominio quinasa y da lugar a la activación constitutiva de la KIT quinasa.

[0090] Los compuestos descritos en este documento también pueden ser útiles para tratar GIST. La resección quirúrgica completa sigue siendo el principal tratamiento elegido para los pacientes con un GIST primario. La cirugía es efectiva en aproximadamente el 50 % de los pacientes con GIST; de los pacientes restantes, la recurrencia del tumor es frecuente. El tratamiento primario con un inhibidor de la KIT como imatinib también ha demostrado ser suficiente para el tratamiento inicial. Sin embargo, se produce resistencia al imatinib en unos meses a través de la mutación somática. Estas mutaciones secundarias resistentes a imatinib se localizan con mayor frecuencia en el exón 11, 13, 14, 17 o 18. Sunitinib es el tratamiento convencional de segunda línea para la mayoría de los tumores resistentes a imatinib y es efectivo para aquellos que contienen mutaciones en los exones 11, 13 y 14. Sin embargo, las mutaciones secundarias de la KIT en los exones 17 y 18 son resistentes al tratamiento con sunitinib y, además, aparecen tumores que contienen mutaciones de resistencia terciaria en el exón 17 y 18 varios meses después del tratamiento con sunitinib. Regorafenib ha mostrado resultados prometedores en un ensayo clínico de fase 3 de GIST resistentes a imatinib y sunitinib con actividad contra varias pero no todas las mutaciones del exón 17 y 18, de las cuales D816 es una de ellas. Por lo tanto, existe una necesidad de agentes terapéuticos para tratar pacientes con GIST con mutaciones en el exón 17 no tratadas con regorafenib.

[0091] Además del uso de los compuestos descritos en este documento como agentes únicos en el entorno de GIST refractario, el uso de combinaciones de imatinib, sunitinib y/o regorafenib con los compuestos descritos en la presente memoria puede permitir la prevención de la aparición de resistencia a las mutaciones del exón 17.

[0092] Hay un subconjunto de pacientes con GIST con una mutación D842V en el PDGFR α ; este subgrupo de pacientes con GIST puede estratificarse identificando esta mutación. Este subconjunto de pacientes es refractario a todos los inhibidores de tirosina quinasa actualmente disponibles. Los compuestos descritos en este documento, debido a su actividad contra D842V del PDGFR α , pueden ser útiles en el tratamiento de estos pacientes.

[0093] Los compuestos descritos en este documento también pueden ser útiles en el tratamiento de la LMA. Los pacientes con LMA también albergan mutaciones en la KIT, con la mayoría de estas mutaciones en la posición D816.

[0094] Además, las mutaciones en la KIT se han relacionado con el sarcoma de Ewing, DLBCL (linfoma difuso de células B grandes), disgerminoma, MDS (síndrome mielodisplásico), NKTCL (linfoma nasal de células NK/T), CMML (leucemia mielomonocítica crónica) y cánceres cerebrales.

[0095] Los compuestos descritos en este documento pueden usarse para tratar afecciones asociadas con las mutaciones de la KIT en el exón 9, exón 11, exón 13, exón 14, exón 17 y/o exón 18. También se pueden usar para tratar afecciones asociadas con la KIT de tipo silvestre. Los compuestos descritos en este documento se pueden usar como agentes únicos para tratar las afecciones descritas en este documento, o se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen, sin limitación, imatinib, sunitinib y regorafenib. Otros agentes incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 2014/039714 y WO 2014/100620.

[0096] Los compuestos descritos en este documento pueden ser activos contra una o más mutaciones de la KIT en el exón 17 (por ejemplo, D816V, D816Y, D816F, D816K, D816H, D816A, D816G, D820A, D820E, D820G, N822K, N822H, Y823D y A829P), y mucho menos activos contra la KIT de tipo silvestre. Estos compuestos se pueden administrar en combinación con un agente que es (a) activo contra otras mutaciones activadoras de la KIT, tales como las mutaciones del exón 9 y 11, pero (b) no es activo contra las mutaciones del exón 17. Dichos agentes incluyen imatinib, sunitinib y regorafenib. La combinación del compuesto y el agente inhibirá de este modo la KIT mutante en el exón 17, así como la inhibición de la KIT mutante en el exón 9/11. El compuesto y el agente se pueden coadministrar o administrar en un régimen alterno. Es decir, el inhibidor de la KIT mutante en el exón 17 puede administrarse solo durante un período de tiempo; más tarde, el inhibidor de la KIT mutante en el exón 9/11 se puede administrar solo durante un período de tiempo posterior. Este ciclo puede repetirse. Se cree que dicho régimen podría ralentizar el desarrollo de la resistencia al inhibidor de la KIT mutante en el exón 17 y/o al inhibidor de la KIT mutante en el exón 9/11.

[0097] Además, los compuestos descritos en la presente invención que pueden ser selectivos para las mutaciones del exón 17 de la KIT pueden administrarse con agentes que son activos contra mutaciones del exón 9/11, en combinación con un tercer agente que cubre mutaciones que se pierden con el combo de doble vía. La combinación de los tres agentes podría inhibir un espectro de mutaciones de la KIT, así como la KIT de tipo silvestre en algunos casos. Los agentes se pueden administrar simultáneamente, o en un régimen alterno. Se pueden administrar uno a la vez, o se pueden administrar dos agentes juntos durante un período de tiempo; más tarde, el tercer agente se puede administrar solo durante un período de tiempo posterior. Se cree que dicho régimen podría retrasar el desarrollo de resistencia a los inhibidores mutantes de la KIT.

10

Composiciones farmacéuticas

[0098] Si bien es posible que un compuesto descrito en la presente memoria se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica, en la que el compuesto se combina con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos descritos en este documento pueden formularse para administración de cualquier forma conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria. En ciertas realizaciones, el compuesto incluido en la preparación farmacéutica puede ser activo por sí mismo, o puede ser un profármaco, por ejemplo, capaz de convertirse en un compuesto activo en un entorno fisiológico.

[0099] La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un criterio médico sólido, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0100] Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; (21) ciclodextrinas tales como Captisol®; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

35

[0101] Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

40

[0102] Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares) pueden incluir uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tal como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes.

50

[0103] Las formas de dosificación líquidas pueden incluir emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico,

55

polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

[0104] Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

[0105] Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

[0106] Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

[0107] Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped que se está tratando, y el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una única forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

[0108] Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario.

[0109] Cuando los compuestos descritos en este documento se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden administrar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (más preferiblemente, del 0,5 al 90 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0110] Las formulaciones pueden administrarse por vía tópica, oral, transdérmica, rectal, vaginal, parenteral, intranasal, intrapulmonar, intraocular, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, subcuticular o por inhalación.

Dosificaciones

[0111] Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin que sea tóxico para el paciente.

[0112] El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto empleado particular descrito en el presente documento, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, siendo muy conocidos en materia médica la velocidad de excreción del compuesto particular empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y el historial médico previo del paciente que se está tratando, y también factores similares.

[0113] Un médico o veterinario que tenga una experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

[0114] En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosa, intracerebroventricular y

subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal y día. Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse en dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En algunas realizaciones, la dosis para seres humanos será de 100-400 mg, o 200-300 mg, administradas dos veces al día; o 400-700 mg, o 500-600 mg, administradas una vez al día.

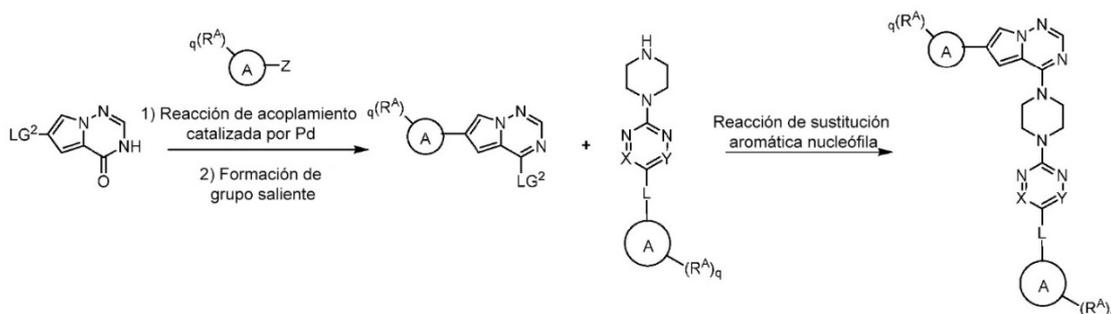
EJEMPLOS

10 **[0115]** Los siguientes ejemplos están destinados a ser ilustrativos, y no están destinados de ninguna manera a ser limitantes.

[0116] Los siguientes Esquemas pretenden proporcionar orientación general en relación con la preparación de los compuestos de la invención. Un experto en la materia entenderá que las preparaciones mostradas en los 15 Esquemas pueden modificarse u optimizarse usando conocimientos generales de química orgánica para preparar diversos compuestos de la invención.

Protocolo sintético 1

20 **[0117]**

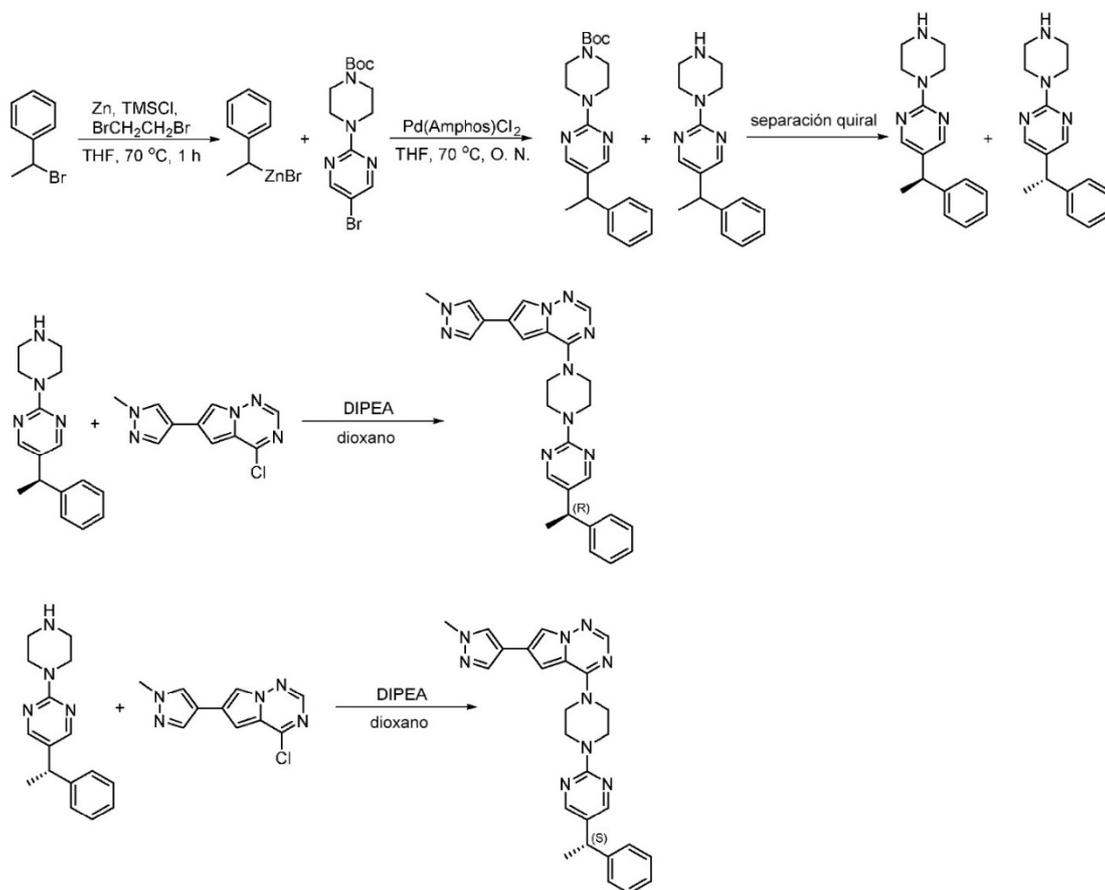


[0118] La pirrolotriazinona puede acoplarse (LG^2 puede ser, por ejemplo, Cl, Br o I) a un boro, estaño o zinc, arilo, heteroarilo, alquenoilo, reactivo de alquilo a través de una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por 25 ejemplo, acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi, para proporcionar un intermedio con un nuevo enlace carbono-carbono formado después de la formación posterior del grupo saliente (a través de $POCl_3$ u otros reactivos similares). La pirrolotriazina resultante se puede sustituir con una amina en condiciones de reacción de sustitución nucleófila aromática usando una base tal como diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA) en un disolvente polar tal como dioxano para proporcionar la pirrolotriazina sustituida con piperazina. Como se muestra a continuación, los 30 Compuestos 9, 10 y 107 se prepararon usando el Protocolo sintético 1.

Ejemplo 1

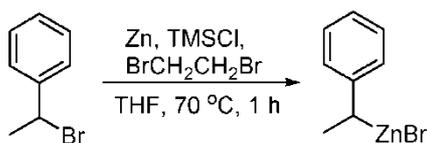
35 Síntesis de (R)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-(5-(1-feniletíl) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina y (S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-(5-(1-feniletíl) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (Compuestos 9 y 10)

[0119]



Etapa 1: Síntesis de bromuro de (1-feniletíl) zinc (II):

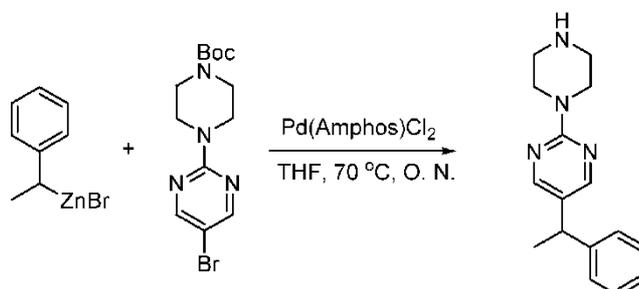
5 [0120]



[0121] A una mezcla en suspensión de polvo de zinc (activo, 5,1 g, 80,0 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (0,28 ml, 5,7 mmol) a 70 °C en atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de clorotrimetilsilano (1,2 ml, 10,6 mmol). Posteriormente, se añadió (1-bromoetil) benceno (3,7 g, 20 mmol) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se usó directamente para la siguiente etapa.

15 Etapa 2: Síntesis de 5-(1-feniletíl)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

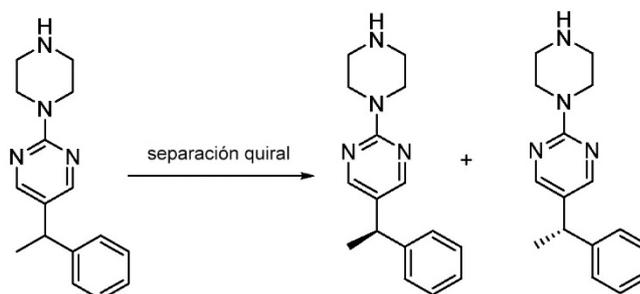
[0122]



[0123] A una solución de 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,1 g, 12,0 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) de paladio (708 mg, 1,0 mmol) en THF (80 ml, seco) se le añadió gota a gota una solución de 5 bromuro de (1-feniletíl) zinc (II) en THF (20 ml, 1 M, 20 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La filtración se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(5-(1-feniletíl) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, rendimiento del 23 %) como un sólido blanco (etilo acetato/éter de petróleo = 1/5 como eluato) y 5-(1-feniletíl)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (2,4 g, 75 %) como un aceite amarillo (metanol/diclorometano = 1/20 como eluato). MS (ES+) C₁₆H₂₀N₄ requiere: 268, encontrado: 269 [M + H]⁺.

Etapa 3: Separación quiral de (R)-5-(1-feniletíl)-2-(piperazin-1-il) pirimidina y (S)-5-(1-feniletíl)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

15 **[0124]**



[0125] El compuesto de racemato 5-(1-feniletíl)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (900 mg) se separó por HPLC quiral
20 bajo las siguientes condiciones:

Columna quiral: AD-3 (150 × 4,6 mm 3 μm)

Fase móvil en hexano (0,1 % de DEA)/EtOH (0,1 % de DEA)

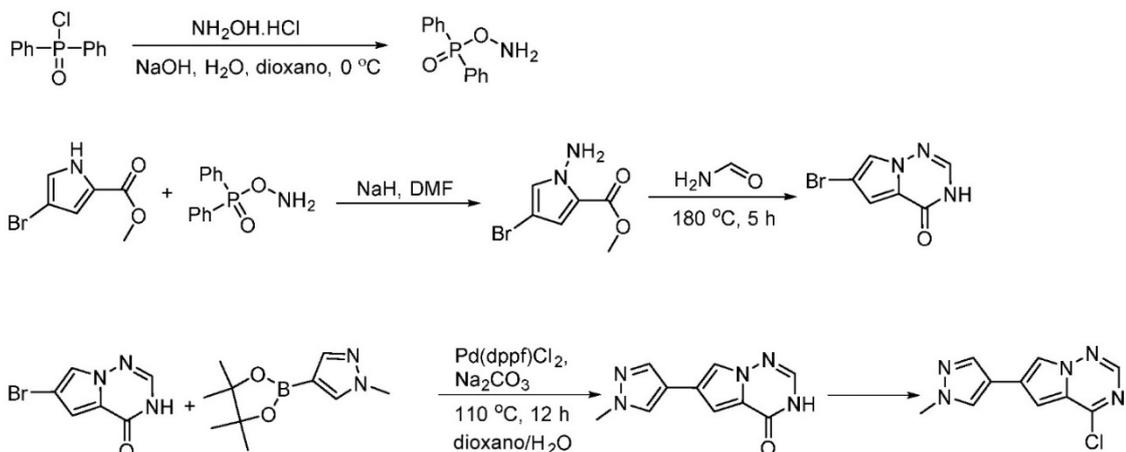
25 (R)-5-(1-feniletíl)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (400 mg, 44 %) como un aceite amarillo y (S)-5-(1-feniletíl)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (350 mg, 39 %) como un aceite amarillo.

La estereoquímica absoluta se asignó al azar. MS (ES+) C₁₆H₂₀N₄ requiere: 268, encontrado: 269 [M + H]⁺.

Síntesis de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina

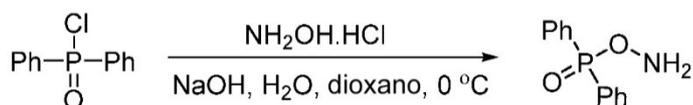
30

[0126]



Etapa 4: Síntesis de O-(difenilfosforil) hidroxilamina:

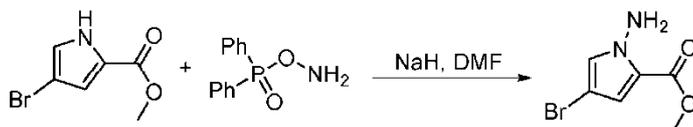
5 [0127]



[0128] A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (7,3 g, 106 mmol, 2,5 eq) en agua (12 ml) y dioxano (12 ml) se le añadió una solución de NaOH (4,07 g, 102 mmol, 2,4 eq) en agua (12 ml), y la mezcla se enfrió a -5 °C en un baño de hielo/sal. Se añadió rápidamente una solución de cloruro difenilfosfínico (10 g, 42 mmol, 1 eq) en dioxano (12 ml), preenfriada por debajo de 10 °C, a la solución anterior en un baño de hielo/sal bajo agitación vigorosa. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos más en un baño de hielo/sal, luego se diluyó con agua helada (150 ml) y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua helada y se liofilizó para dar o-(difenilfosforil) hidroxilamina (6,0 g, rendimiento del 61 %) como un sólido blanco. MS (ES+) requiere: 233, encontrado 234 [M + H]⁺; pureza: 75 %.

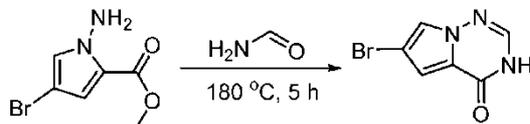
Etapa 5: Síntesis del éster metílico del ácido 1-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico:

20 [0129]



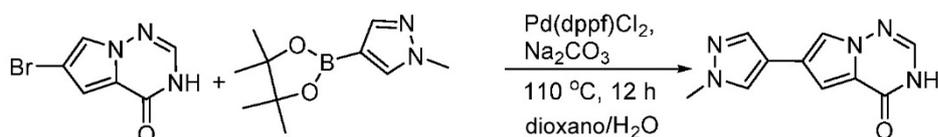
[0130] A una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (3,5 g, 17,2 mmol, 1 eq) en DMF (120 ml) se le añadió NaH (0,82 g, 20,6 mmol, 1,2 eq) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, seguido de la adición de o-(difenilfosforil)-hidroxilamina (6 g, 25,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se neutralizó con una solución de NH₄Cl al 20 %, y se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 4:1) para dar el éster metílico del ácido 1-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (2,9 g, rendimiento del 77 %) como un sólido amarillo claro. MS (ES+) requiere: 218, 220, encontrado 219, 221 [M + H]⁺; pureza: 97 %.

Etapa 6: Síntesis de 6-bromo-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona:

[0131]

- 5 **[0132]** Se calentó una solución de éster metílico del ácido 1-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (2,9 g, 13,2 mmol) en formamida (12 ml) a 180 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y a continuación se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con EP/AE (4:1, 50 ml) para dar 6-bromo-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (1,4 g, rendimiento 50 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) requiere: 213, 215, encontrado 214, 216 [M + H]⁺; pureza: 92 %.

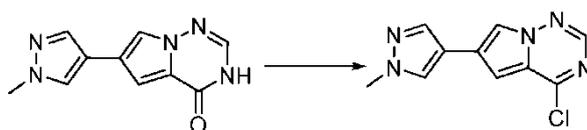
Etapa 7: Síntesis de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

[0133]

15

- 20 **[0134]** Una mezcla de 6-bromo-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (2,15 g, 10 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,2 g, 20 mmol), CS₂CO₃ (9,8 g, 30 mmol), PdCl₂dppf (814 mg, 1 mmol), agua (15 ml), etanol (15 ml) y dioxano (70 ml) en un matraz de 250 ml se desgasificó con N₂ durante 10 min, y a continuación se calentó a 120 °C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, seguido de la adición de gel de sílice (~50 g). El residuo se sometió a una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM:MeOH (20:0-20:1) para proporcionar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (600 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+) requiere: 215, encontrado 216,1 [M + H]⁺; pureza: 90 %.

25 Etapa 8: Síntesis de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina:

[0135]

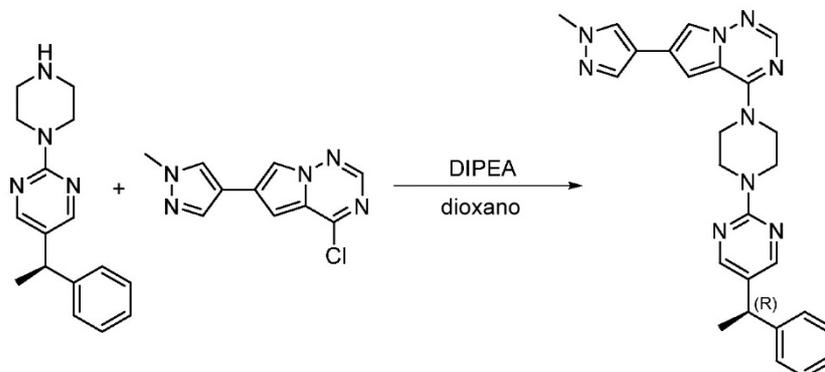
30

- 35 **[0136]** La 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (600 mg, 2,8 mmol) se trató con oxiclورو de fósforo (20 ml) a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua helada (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml x 4), y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtró, se concentró para dar 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (600 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ES+) requiere: 233, 235, encontrado 234, 236 [M + H]⁺; pureza: 90 %.

Etapa 9: Síntesis de (R)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-(5-(1-feniletíl) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina:

40

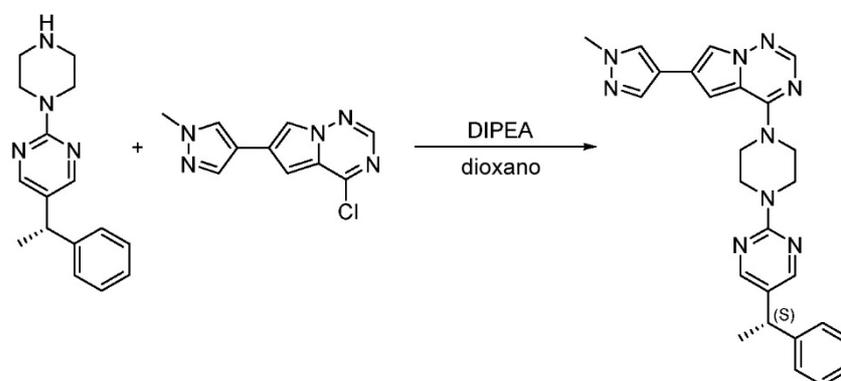
[0137]



[0138] Una mezcla de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (56 mg, 0,21 mmol), (R)-5-(1-feniletil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (49 mg, 0,21 mmol) y diisopropiletilamina (97 mg, 0,84 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a TA durante la noche. La LCMS controló que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (45 mg, 46 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{26}H_{27}N_9$ requiere: 465 encontrado: 466 [M + H]⁺.

Etapa 10: Síntesis de (S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-(5-(1-feniletil) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina:

[0139]



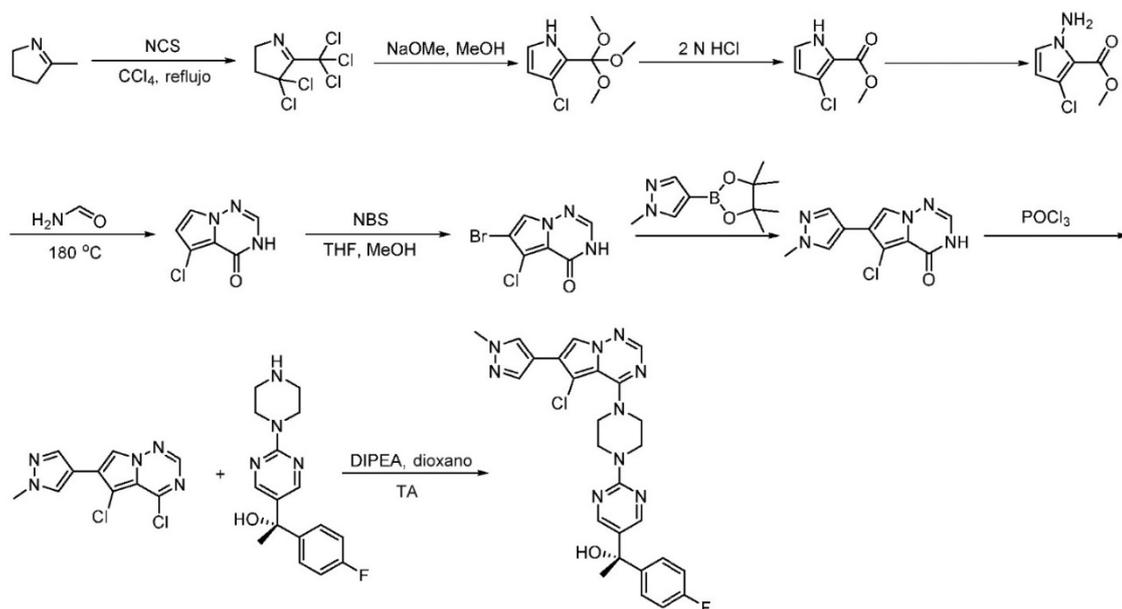
15

[0140] Una mezcla de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (56 mg, 0,21 mmol), (S)-5-(1-feniletil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (49 mg, 0,21 mmol) y diisopropiletilamina (97 mg, 0,84 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a TA durante la noche. La LCMS controló que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (43 mg, 44 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{26}H_{27}N_9$ requiere: 465 encontrado: 466 [M + H]⁺.

20 Ejemplo 2: Síntesis de (S)-1-(2-(4-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il)-1-(4-fluorofenil) etanol (Compuesto 107)

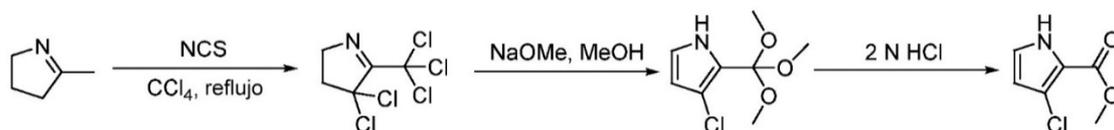
[0141]

25



Etapa 1: Síntesis de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo:

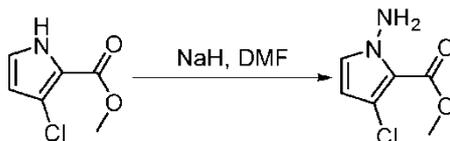
5 [0142]



[0143] A una solución de 5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol (2,50 g, 30,0 mmol) en CCl_4 (100 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (32,00 g, 240 mmol), y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El precipitado formado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (100 ml), seguido de la adición de metóxido de sodio (9,80 g, 180 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en éter. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM 15 (100 ml) y HCl 2 M (100 ml). La solución bifásica se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El aceite en bruto se sometió a purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc y Hexanos para dar el compuesto del título (2,5 g, 52 %) como un sólido naranja. MS (ES+) $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}_2$ requiere: 159, encontrado: 160 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Etapa 2: Síntesis de 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo:

[0144]



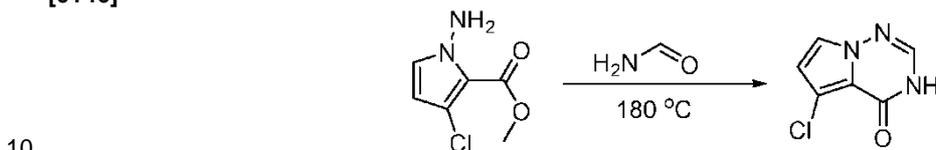
25

[0145] A una suspensión de hidruro de sodio (60 por ciento, 1,5 g, 37,5 mmol) en DMF (250 ml) se le añadió 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 31,3 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 25 minutos, seguido de la adición de O-(difenilfosforil) hidroxilamina (10,0 g, 43,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4

h y se inactivó con una solución acuosa de Na_2SO_3 . Después de agitar durante otros 5 minutos, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto como un aceite marrón, que se purificó mediante purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EP:AE = 4:1) para obtener el compuesto del título (5,00 g, 91 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ requiere: 174, 176, encontrado: 175, 177 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis de 5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

[0146]

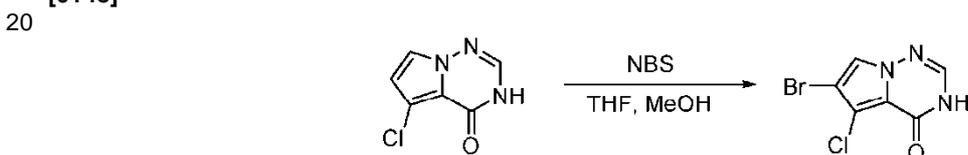


[0147] Una mezcla de 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (4,00 g, 23 mmol) y formamida (15 ml) se calentó a $180\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. Después de enfriar a TA, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con CH_2CH_2 para obtener el compuesto del título (2,50 g, 64 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$ requiere: 169, encontrado: 170 [M + H]⁺.

15

Etapa 4: Síntesis de 6-bromo-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

[0148]



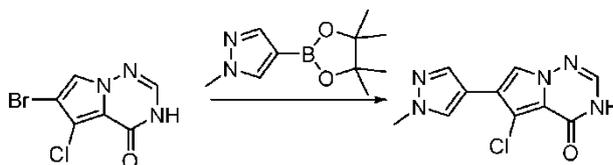
[0149] A una mezcla de 5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (2,50 g, 14,7 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (50 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (2,6 g, 14,7 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con AE. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante purificación por cromatografía sobre gel de sílice (AE:MeOH = 10:1) para obtener el compuesto del título (2,00 g, 55 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrClN}_3\text{O}$ requiere: 246,9, encontrado: 247,9 [M + H]⁺.

25

Etapa 5: Síntesis de 5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

30

[0150]



[0151] Una mezcla de 6-bromo-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (2,00 g, 8,1 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,5 g, 12,1 mmol), K_3PO_4 (3,4 g, 16,1 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (589 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (3 ml) se purgó con N_2 y después se calentó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo se pasó por una columna (gel de sílice, AE:DCM:MeOH = 10:10:1) para obtener el compuesto del título (600 mg, 30 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}$ requiere: 249, 251, encontrado: 250, 252 [M + H]⁺.

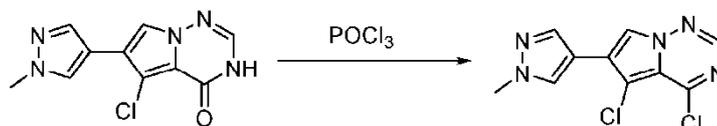
35

40

Etapa 6: Síntesis de 4,5-dicloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina:

[0152]

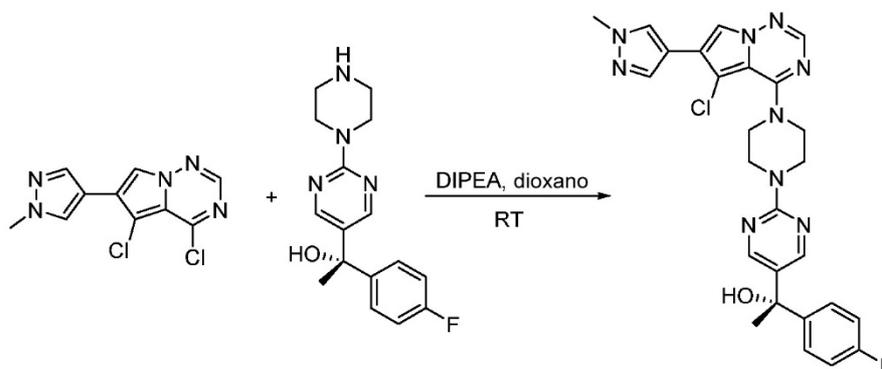
45



- [0153]** Una mezcla de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (600 mg, 2,4 mmol) en POCl₃ (4 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. 5 El residuo se lavó con una mezcla de THF (20 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar el compuesto del título (450 mg, 69 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) C₁₀H₈ClN₅O requiere: 267, 269, encontrado: 268, 270 [M + H]⁺.

Etapa 7: Síntesis de (S)-1-(2-(4-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il)-1-(4-fluorofenil) etanol

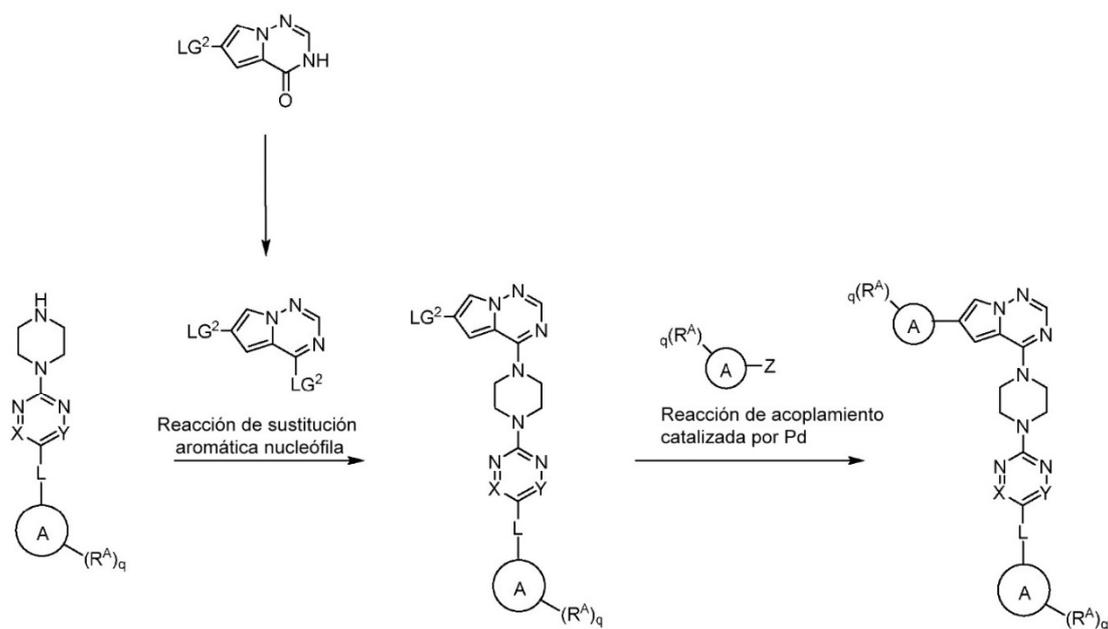
10

[0154]

- 15 **[0155]** A una mezcla de 4,5-dicloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (150 mg, 0,56 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il) etanol (135 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) de le añadió DIPEA (361 mg, 2,8 mmol). Después de agitar a TA durante 15 h, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (40,9 mg, 17 %) como un sólido blanco. MS (ES+) C₂₆H₂₅ClFN₉O requiere: 533, encontrado: 534 [M + H]⁺. R^{MN} ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 20 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 3,95-3,89 (m, 7H), 3,71-3,68 (m, 4H), 1,82 (s, 3H).

Protocolo sintético 2

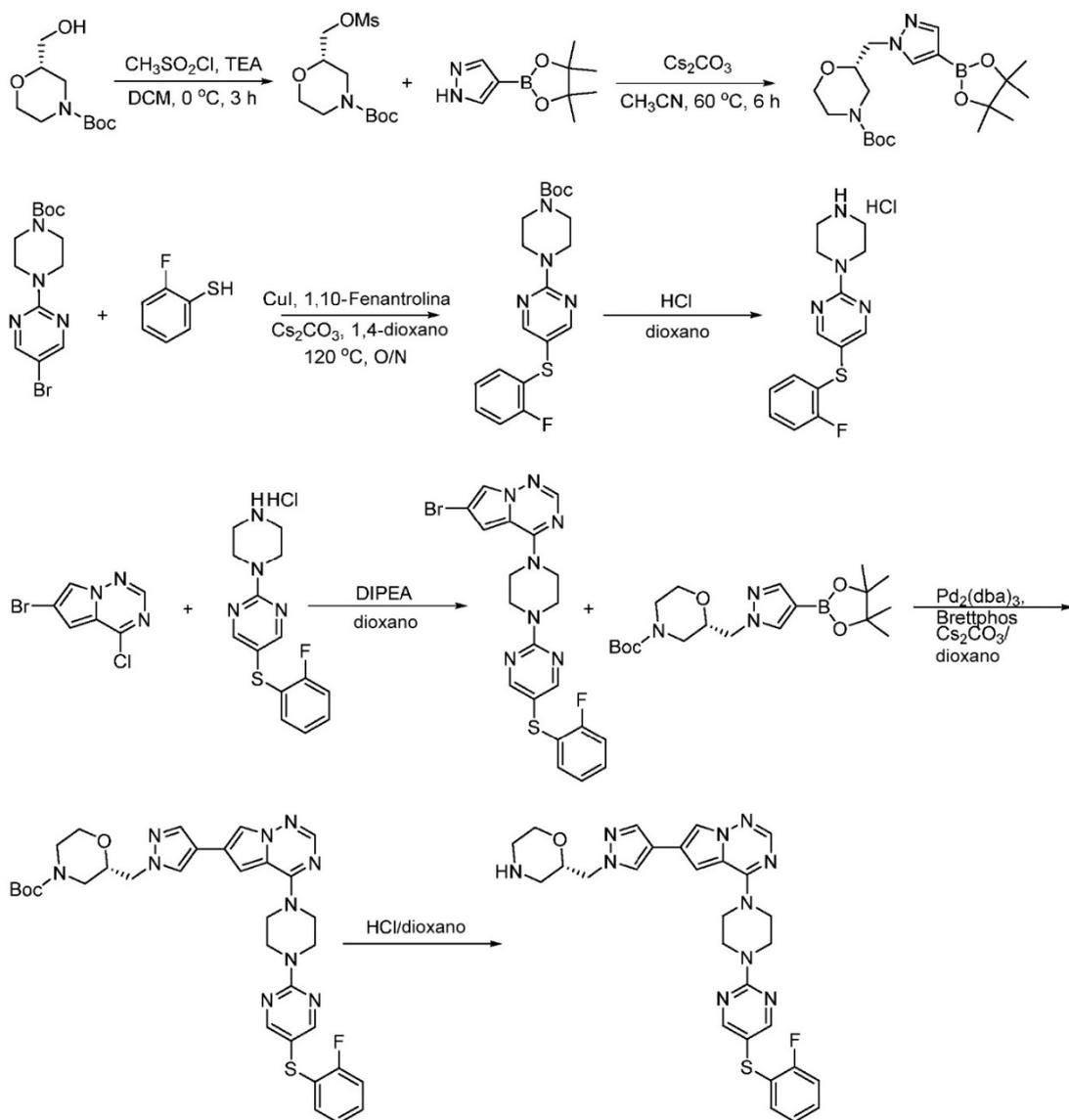
25 **[0156]**



[0157] La pirrolotriazinona puede transformarse en una pirrolotriazina por tratamiento con POCl_3 u otros reactivos similares. La pirrolotriazina puede sustituirse con una amina en condiciones de reacción de sustitución nucleófila aromática usando una base de amina tal como diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA) en un disolvente polar tal como dioxano para proporcionar la pirrolotriazina sustituida con piperazina. El pirrolotriazinona se puede acoplar (LG^2 puede ser, por ejemplo, Cl, Br, o I) a un reactivo de boro, estaño o zinc arilo, heteroarilo, alqueno, o de alquilo a través de una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo, acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi, para proporcionar el producto. Como se muestra a continuación, el Compuesto 123 se preparó usando el Protocolo sintético 2.

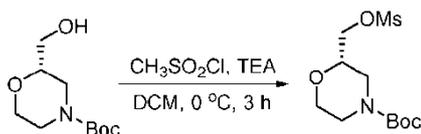
Ejemplo 3: Síntesis de (S)-2-((4-(4-(4-(5-(2-fluorofenil) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-il)-1H-pirazol-1-il) metil) morfolina (Compuesto 123)

15 **[0158]**



Etap 1: Síntesis de 2-((metilsulfonilo) metil) morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo:

5 [0159]

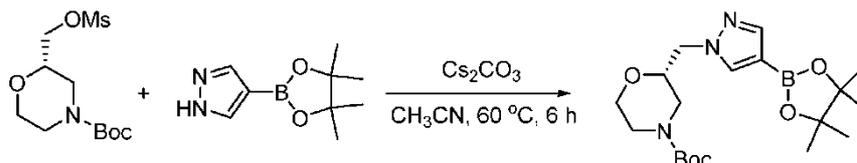


[0160] A una mezcla de 2-(hidroximetil) morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (400 mg, 1,84 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadió trietilamina (372 mg, 3,68 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (316 mg, 2,76 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, y la LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con 20 ml de diclorometano, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml x 3) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el producto del título (430 mg, 79 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{11}H_{21}NO_6S$ requiere: 295, encontrado: 296 [M + H]⁺.

5 Etapa 2: Síntesis de 2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) metil) morfolin-4-carboxilato de (S)-*tert*-butilo:

[0161]



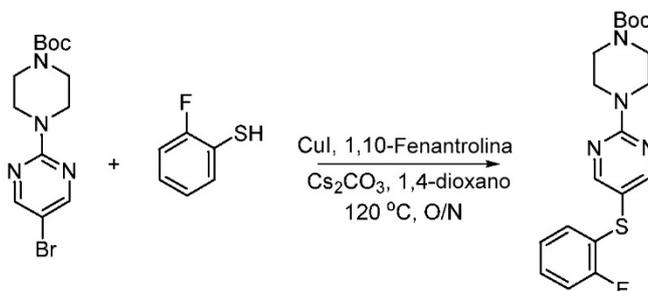
10

[0162] A una mezcla de 2-((metilsulfonilo) metil) morfolin-4-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (430 mg, 1,46 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (283 mg, 1,46 mmol) en 50 ml de acetonitrilo se le añadió carbonato de cerio (1,43 g, 4,37 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La TLC y la LCMS mostraron que la
 15 reacción se había completado. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el producto del título (300 mg, 52 %) como un aceite incoloro. MS (ES+) $C_{19}H_{32}BN_3O_5$ requiere: 393, encontrado: 394 [M + H]⁺.

20

Etapa 3: Síntesis de 4-(5-(2-fluorofeniltio) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

[0163]

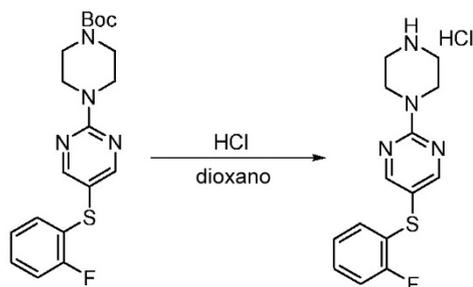


25

[0164] Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 14,6 mmol), 2-fluorobencenotiol (9,3 g, 73 mmol), 1,10-fenantrolina (7,9 g, 43,8 mmol), yoduro de cobre (13,9 g, 73 mmol) y carbonato de cerio (28,6 g, 87,6 mmol) en dioxano (100 ml) se sometió a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió
 30 a TA y se concentró. El residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título. MS (ES+) $C_{19}H_{23}FN_4O_2S$ requiere: 390, encontrado: 391 [M + H]⁺.

Etapa 4: Síntesis de la sal de HCl de 5-(2-fluorofeniltio)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

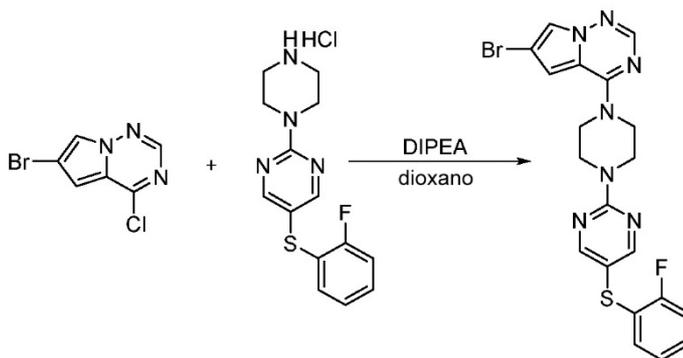
35 [0165]



[0166] A una solución de 4-(5-(2-fluorofeniltio) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 12,8 mmol) en dioxano (150 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, aproximadamente 30 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar la sal de HCl de 5-(2-fluorofeniltio)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (3,6 g, 88 %) como un sólido. MS (ES+) $C_{14}H_{15}FN_4S$ requiere: 290, encontrado: 291 [M + H]⁺.

Etapa 5: Síntesis de 6-bromo-4-(4-(5-(2-fluorofeniltio) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina:

10

[0167]

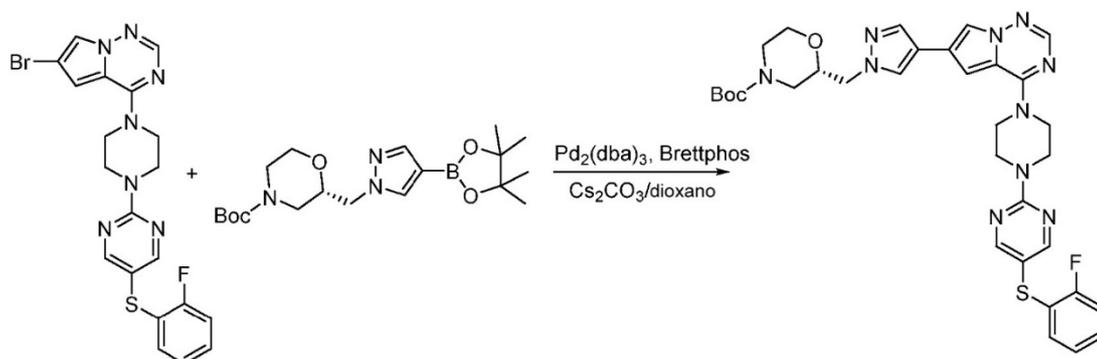
15 **[0168]** Una mezcla de 6-bromo-4-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (100 mg, 0,43 mmol), sal de HCl de 5-(2-fluorofeniltio)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (126 mg, 0,43 mmol) y diisopropiletilamina (280 mg, 2,15 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (100 mg, 49 %). MS (ES+) $C_{20}H_{17}BrFN_7S$ requiere: 485, 487, encontrado: 486, 488 [M + H]⁺.

20

Etapa 6: Síntesis de 2-((4-(4-(5-(2-fluorofeniltio) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-il)-1H-pirazol-1-il) metil) morfolin-4-carboxilato de (S)-*tert*-butilo:

[0169]

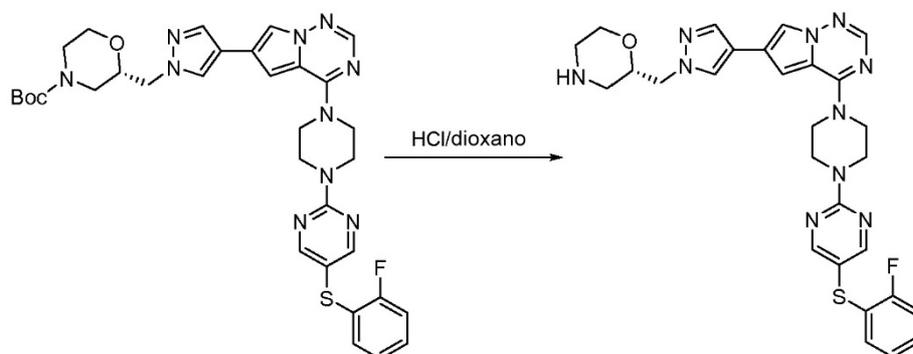
25



[0170] Una mezcla de 6-bromo-4-(4-(5-(2-fluorofeniltilio)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (100 mg, 0,2 mmol), 2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0,02 mmol), Brettphos (40 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cerio (260 mg, 0,4 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno tres veces y a continuación se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 15:1) para dar el compuesto del título (40 mg, 30 %) como un sólido blanco. MS (ES+) C₃₃H₃₇FN₁₀O₃S requiere: 672, encontrado: 617 [M-56 + H]⁺.

Etapa 7: Síntesis de (S)-2-((4-(4-(4-(5-(2-fluorofeniltilio)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolina:

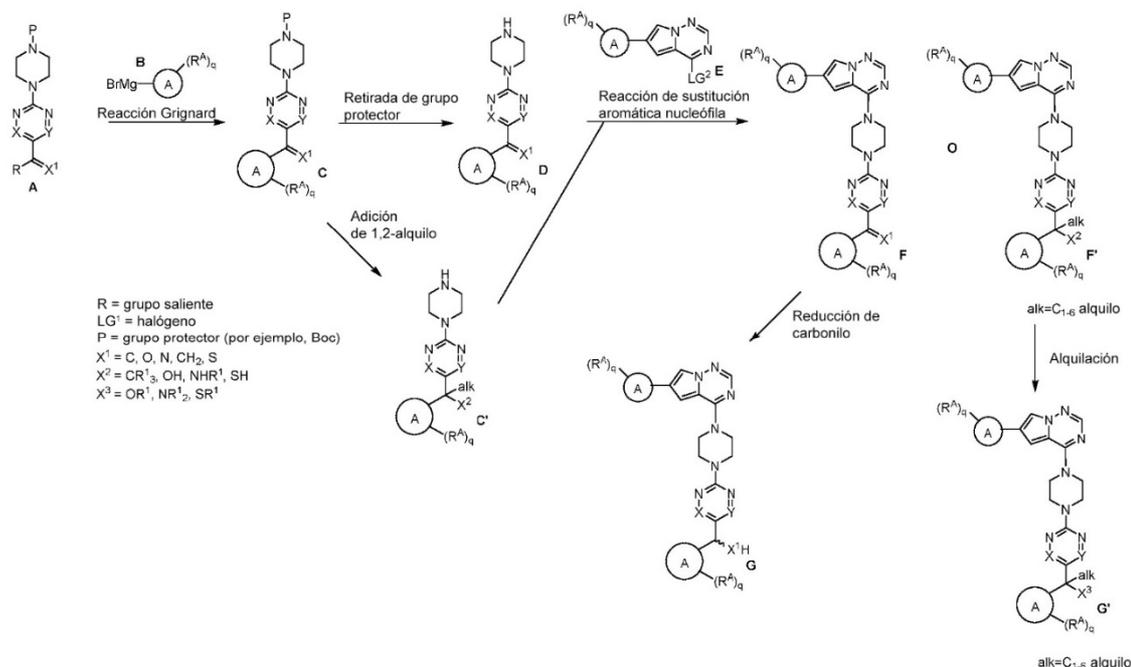
[0171]



[0172] Una mezcla de 2-((4-(4-(4-(5-(2-fluorofeniltilio)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (40 mg, 0,06 mmol) en HCl/dioxano (5 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,9 mg, 26 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) C₂₈H₂₉FN₁₀OS requiere: 572, encontrado: 573 [M + H]⁺.

Protocolo sintético 3

[0173]

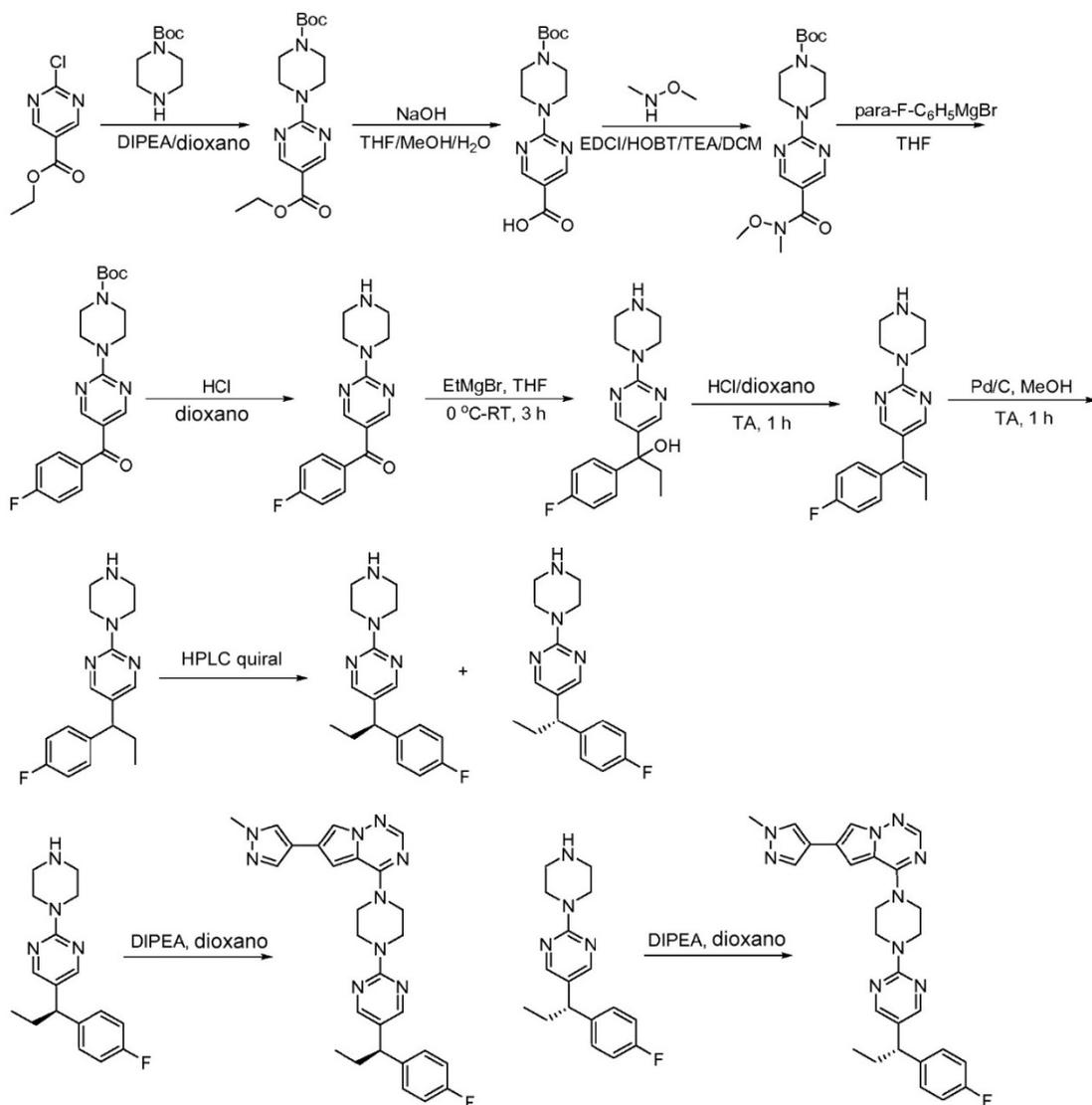


[0174] El derivado carbonilo de piperazina, por ejemplo, carbamoilo, (**A**, X e Y son cada uno -CH-) se puede acoplar al bromuro de Grignard (**B**, el Anillo A es arilo), para proporcionar el carbonilo di-sustituido protegido (**C**, X¹ es CH₂, S, NH u O). Cuando X¹ es O, es decir, forma un carbonilo, el carbonilo puede hacerse reaccionar adicionalmente con un reactivo organometálico tal como reactivos de Grignard, litio, zinc y trialquilaluminio, por ejemplo, trimetilaluminio, que también puede desproteger el nitrógeno de la piperazina para proporcionar el compuesto sustituido adicional (**C'**). La eliminación del grupo protector (**P**) del anillo de piperazina de (**C**) se puede llevar a cabo usando ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico (HCl) 4 M en dioxano o ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente polar tal como metanol o diclorometano (DCM) para proporcionar la amina (**D**). La pirrolotriazina (**E**) puede sustituirse con amina (**C'**) o (**D**) en condiciones de reacción de sustitución nucleófila aromática utilizando una base de amina como diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA) en un disolvente polar como dioxano para proporcionar la pirrolotriazina sustituida por piperazina (**F**) o (**F'**). La reducción de -C(=X¹)-, en el que X¹ es CH₂, S, NH, u O, por ejemplo, carbonilo, de (**F**) se puede realizar usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio para proporcionar -C-(XH)-, por ejemplo, el alcohol (**G**). Como alternativa, la alquilación de X² se puede realizar usando haluros de alquilo (grupos salientes alternativos) para proporcionar X³ que contiene análogos de (**G'**). Los productos enantioméricos enriquecidos se pueden obtener a través de síntesis asimétrica catalítica, síntesis basada en reactivos auxiliares quirales y resolución de un racemato. Como se muestra a continuación, los Compuestos 40 y 41 se prepararon usando el Protocolo sintético 3.

20 Ejemplo 4: Síntesis de 4-(4-(5-(1-(4-fluorofenil) propil) pirimidin-2-il) piperazin-1-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (Compuestos 40 y 41)

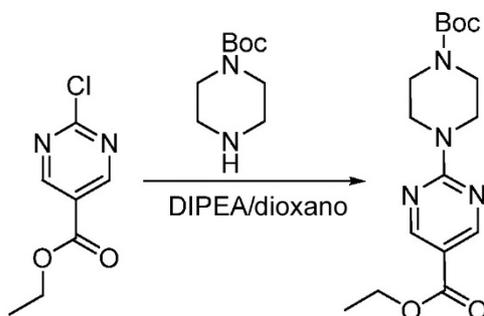
[0175]

25



Etapa 1: Síntesis de pirimidin-5-carboxilato de 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil) piperazin-1-ilo):

5 [0176]

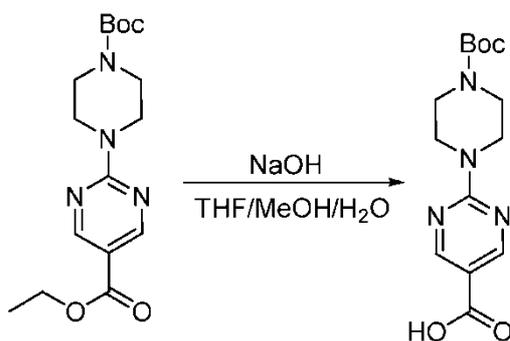


[0177] A una solución de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 53,7 mmol) y diisopropiletilamina (23,4 ml, 134,25 mmol) en dioxano (80 ml) se le añadió 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (10 g, 53,7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró para dar el compuesto del título (17 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) $C_{16}H_{24}N_4O_4$ requiere: 336, encontrado: 237, 281 [M -56 + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperazin-1-il) pirimidin-5-carboxílico:

10

[0178]



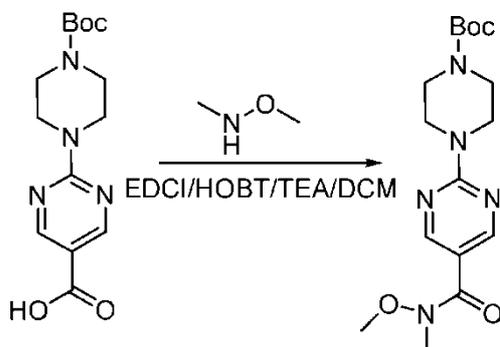
15 **[0179]** A una solución de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperazin-1-il) pirimidin-5-carboxilato de etilo (17 g, bruto) en THF/MeOH/agua (300 ml) se le añadió hidróxido sódico (4,3 g, 107,5 mmol), y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se acidificó a pH ≈ 5-6 con HCl 1 M y se filtró. El sólido se recogió y se secó para dar el compuesto del título (16 g, 96 %) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) $C_{14}H_{20}N_4O_4$ requiere: 308, encontrado: 253 [M -56 + H]⁺.

20

Etapa 3: Síntesis de 4-(5-(metoxi (metil) carbamoil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

[0180]

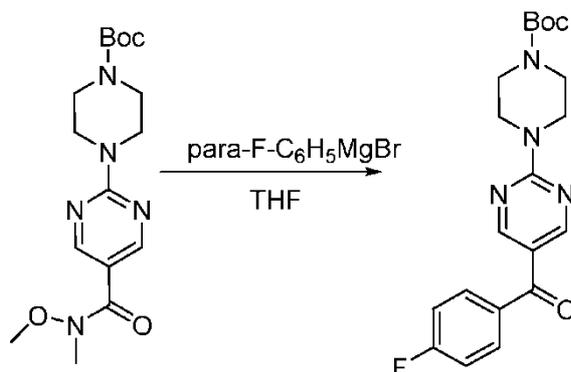
25



[0181] A una suspensión de ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperazin-1-il) pirimidin-5-carboxílico (13,8 g, 44,8 mmol), EDCI (12,8 g, 67,2 mmol) y HOBT (7,2 g, 53,7 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió trietilamina (25 ml, 179,2 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, seguido de la adición de N,O-dimetilhidroxilamina (5 g, 53,7 mmol). La reacción se agitó durante otras 3 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml) y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título (11,2 g, 67 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{16}H_{25}N_5O_4$ requiere: 351, encontrado: 296 [M -56 + H]⁺.

10

Etapa 4: Síntesis de 4-(5-(4-fluorobenzoil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

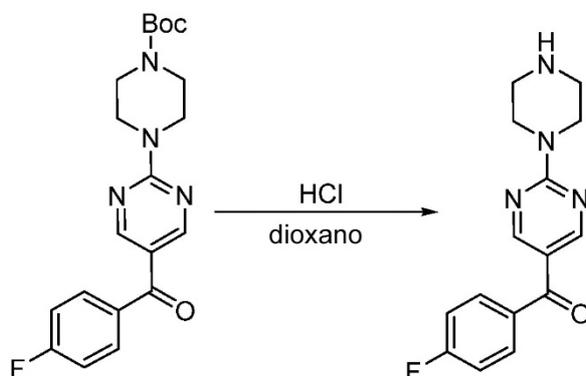
[0182]

15

[0183] A una solución de 4-(5-(metoxi (metil) carbamoil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,8 g, 22,22 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió C_6H_5MgFBr (1 M en THF, 50 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título (7,2 g, 84 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{20}H_{23}FN_4O_3$ requiere: 386, encontrado: 331 [M-56 + H]⁺.

25 Etapa 5: Síntesis de (4-fluorofenil) (2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metanona:

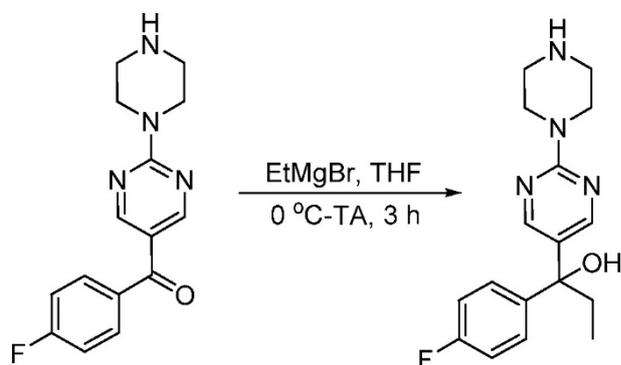
[0184]



[0185] A una solución de 4-(5-(4-fluorobenzoyl) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,2 g, 21,24 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,5 g, 90 %). MS (ES+) $C_{15}H_{15}FN_4O$ requiere: 286, encontrado: 287 [M + H]⁺.

Etapa 6: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) propan-1-ol:

10 **[0186]**

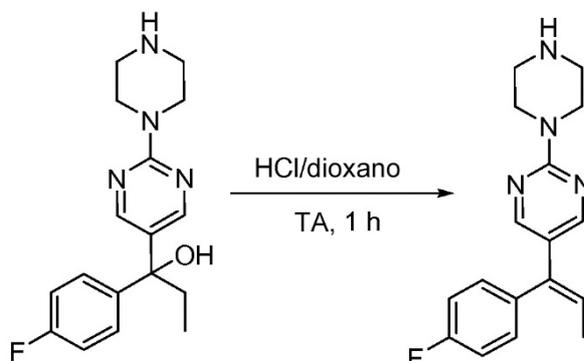


[0187] A una solución de (4-fluorofenil) (2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metanona (4,0 g, 21,84 mmol) en THF seco (150 ml) se le añadió EtMgBr (1 M en THF, 150 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, después se inactivó con una solución de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (200 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi-flash con diclorometano:metanol = 10:1 para dar el compuesto del título (440 mg, 10 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{17}H_{21}FN_4O$ requiere: 316, encontrado: 317 [M + H]⁺.

20

Etapa 7: Síntesis de (E)-5-(1-(4-fluorofenil) prop-1-enil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

[0188]

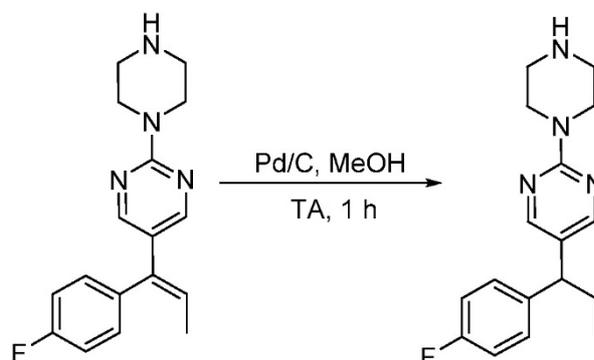


[0189] A una solución de 1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) propan-1-ol (200 mg, 0,6 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 10 ml), y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La LCMS mostró 5 que la reacción se había completado. La mezcla se concentró hasta un aceite, que se purificó mediante Combi-flash con diclorometano:metanol = 20:1 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (185 mg, 98 %). MS (ES+) $C_{17}H_{19}FN_4$ requiere: 298, encontrado: 299 [M + H]⁺.

Etapa 8: Síntesis de 5-(1-(4-fluorofenil) propil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina

10

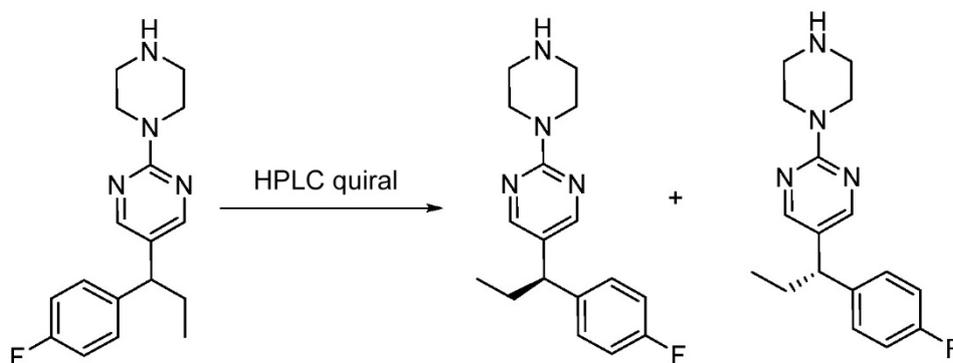
[0190]



15 **[0191]** A una solución de (E)-5-(1-(4-fluorofenil) prop-1-enil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (170 mg, 0,57 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd/C (30 mg). La mezcla se expuso a 1 atm de hidrógeno (balón) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite, que se purificó mediante Combi-flash con diclorometano:metanol = 50:1 para dar el compuesto del título (racemato, 90 mg, 53 %) como un aceite amarillo.

20 Etapa 9: Separación quiral de (R)-5-(1-(4-fluorofenil) propil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina y (S)-5-(1-(4-fluorofenil) propil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

[0192]

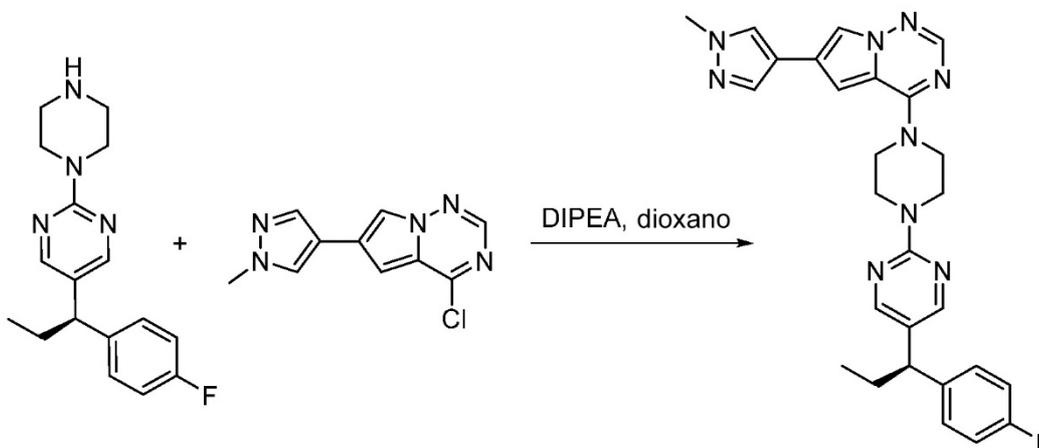


[0193] El compuesto de racemato anterior (90 mg) se separó por HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros (35 mg). MS (ES+) $C_{17}H_{21}FN_4$ requiere: 300, encontrado: 301 $[M + H]^+$. La esteoquímica absoluta se 5 asignó al azar.

Condición de separación quiral: columna quiral: OJ-H (250 x 4,6 mm 5 μ m)
Fase móvil: n-Hexano (0,1 % de DEA): EtOH (0,1 % de DEA) = 95:5

10 Etapa 10a: Síntesis de (R)-4-(4-(5-(1-(4-fluorofenil) propil) pirimidin-2-il) piperazin-1-il)-6-(1-metil-1H-pirazol)-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina:

[0194]



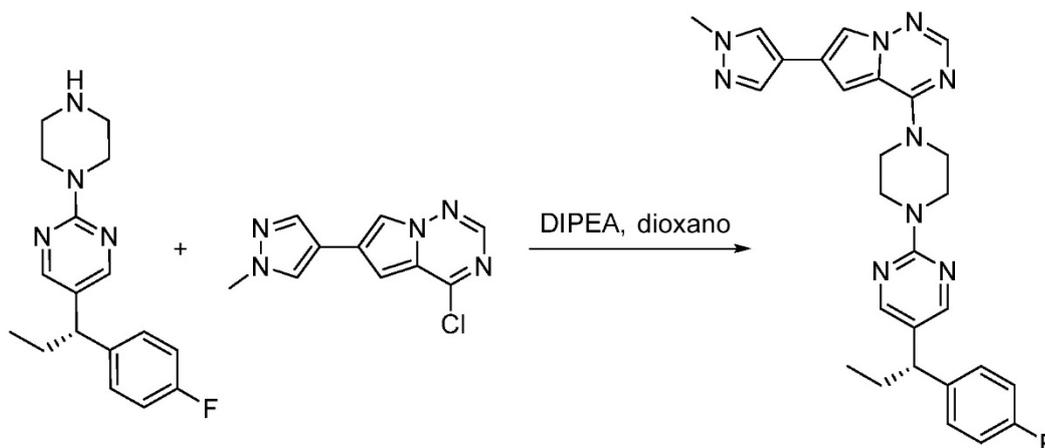
15

[0195] Una solución de (R)-5-(1-(4-fluorofenil) propil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina 36 mg, 0,12 mmol), 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (31 mg, 0,132 mmol) y diisopropiletilamina (47 mg, 0,36 mmol) en 20 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21,1 mg, 35 %) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) $C_{26}H_{26}FN_9O$ requiere: 497, encontrado: 498 $[M + H]^+$.

Etapa 10b: Síntesis de (S)-4-(4-(5-(1-(4-fluorofenil) propil) pirimidin-2-il) piperazin-1-il)-6-(1-metil-1H-pirazol)-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina:

25

[0196]

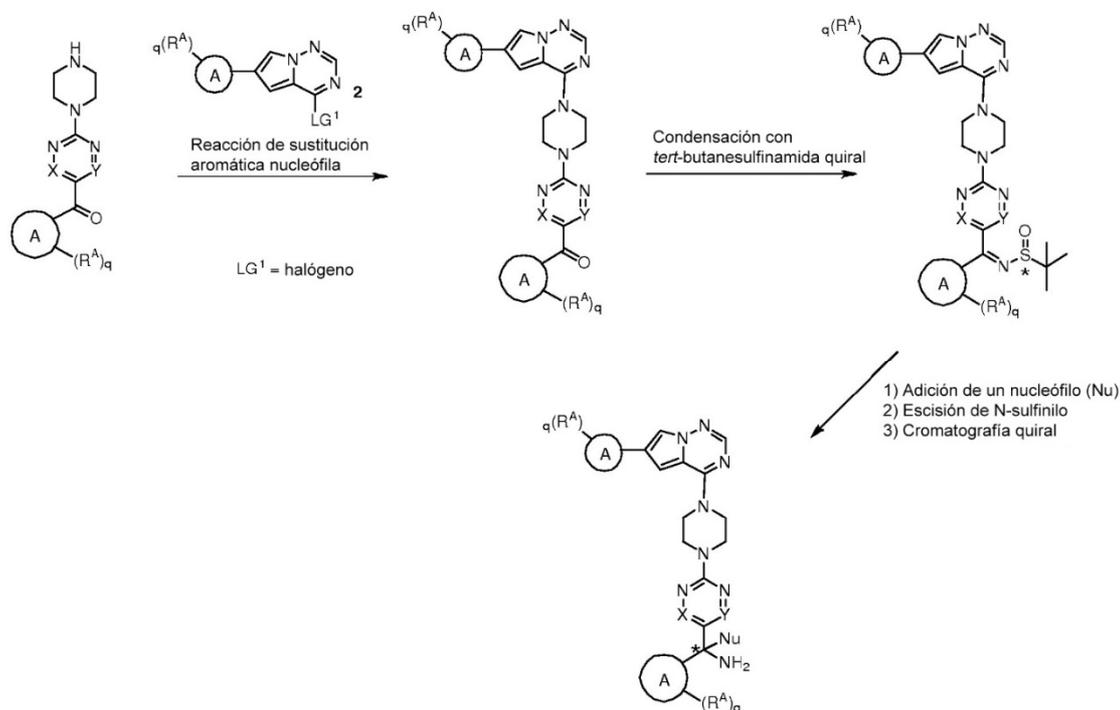


- 5 **[0197]** Una mezcla de (S)-5-(1-(4-fluorofenil) propil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina 35 mg, 0,12 mmol), 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (30 mg, 0,132 mmol) y diisopropiletilamina (47 mg, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (24,4 mg, 35 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{26}H_{26}FN_9O$ requiere: 497, encontrado: 498 $[M + H]^+$.

Protocolo sintético 4

10

[0198]



- 15 **[0199]** La piperazina mostrada anteriormente puede prepararse usando procedimientos sintéticos similares a los que se muestran en el Protocolo sintético 3. La pirrolotriazina puede sustituirse con la amina de la piperazina en condiciones de reacción de sustitución nucleófila aromática usando una base de amina tal como diisopropiletilamina

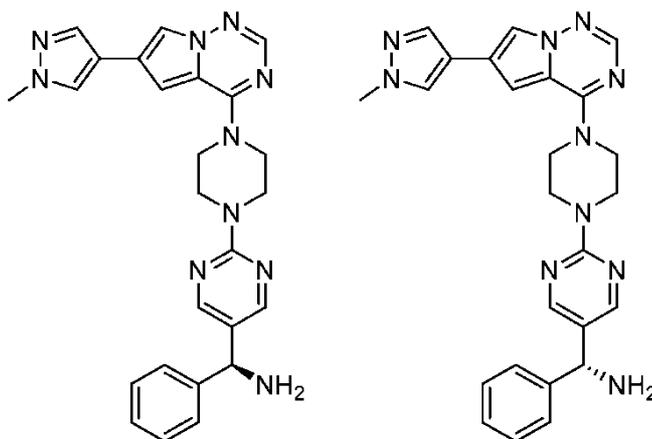
(DIPEA) o trietilamina (TEA) en un disolvente polar tal como dioxano para proporcionar la pirrolotriazina sustituida con piperazina. La condensación directa de la *tert*-butanosulfonamida quiral con la cetona de la pirrolotriazina sustituida con piperazina puede proporcionar la N-sulfinilimina quiral. La adición 1,2 de un nucleófilo, tal como un reactivo organometálico, por ejemplo, un alquilo de Grignard, o, por ejemplo, un enolato, a la N-sulfinilimina, seguido por la escisión del grupo N-sulfinilo en, por ejemplo, condiciones ácidas, pueden proporcionar la amina enriquecida quiralmente. La amina quiralmente pura puede obtenerse por cromatografía quiral, por ejemplo, SFC o HPLC. Los compuestos preparados por el Protocolo sintético 4 se separaron mediante SFC quiral usando las siguientes condiciones de separación:

- 10 Columna: ChiralPak AS-H 20 x 250 mm
 Fase móvil: 45 % de etanol que contiene el 0,25 % de DEA en CO₂
 Caudal: 70 ml/min
 Muestra: 93,7 mg de mezcla racémica se disolvieron en 15 ml de disolvente que consistía en metanol/etanol = 1/1 que contenía 150 µl de dietilamina
- 15 Inyección: 2 ml por ciclo
 Detección: 254 nm

[0200] Como se muestra a continuación, los Compuestos 12, 13, 36, 43 y 44 se prepararon usando el Protocolo sintético 4.

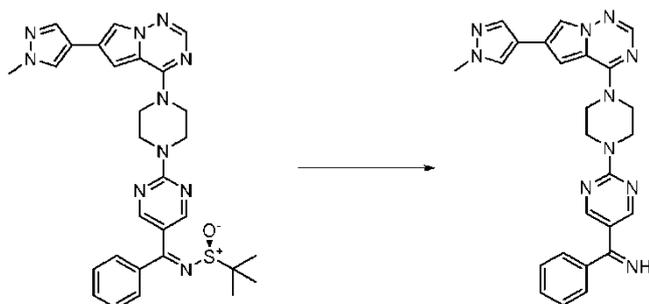
- 20 Ejemplo 5: Síntesis de (S)-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanamina y (R)-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanamina (Compuestos 12 y 13)

25 **[0201]**



- 30 Etapa 1: Síntesis de (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina:

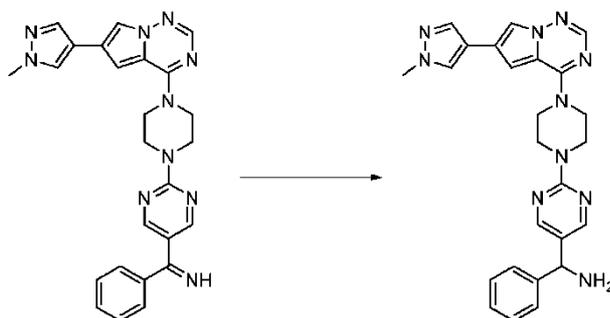
[0202]



[0203] Se agitó (S,Z)-2-metil-N-((2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metilen) propan-2-sulfonamida (490 mg, 0,862 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml)/MeOH (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se trituró en EtOAc para dar
 5 HCl de (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina (490 mg, 0,861 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, 88 % en peso. MS (ES+) $C_{25}H_{24}N_{10}$ requiere: 464, encontrado: 465 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina racémica:
 10

[0204]



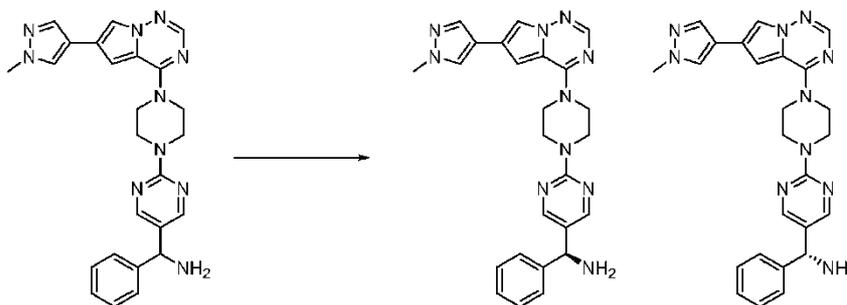
15

[0205] Se suspendió HCl de (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina (410 mg, 0,818 mmol) en MeOH (8 ml). Se añadió borohidruro sódico (40 mg, 1,057 mmol) en una porción, produciendo una exotermia y formando una solución clara. Se añadió borohidruro de sodio adicional (40 mg, 1,057 mmol) en una porción, produciendo una exotermia y formando una suspensión. El MeOH se extrajo al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc-NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con EtOAc.
 20 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó en EtOH para dar (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina (182 mg, 0,390 mmol, 47,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES+) $C_{25}H_{26}N_{10}$ requiere: 466, encontrado: 467 [M + H]⁺.

25

Etapa 3: Separación de enantiómeros

[0206]



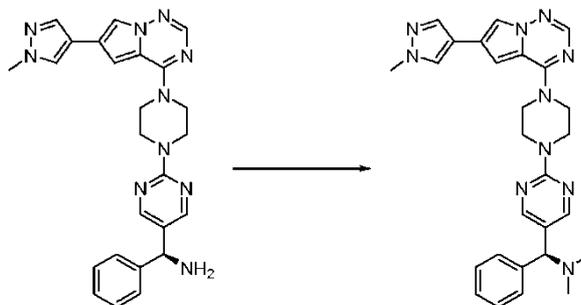
30

[0207] Los enantiómeros de la (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina racémica (185 mg, 0,397 mmol) se separaron por SFC quiral para dar (S)-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina (74 mg, 0,159 mmol, 80,0 % de rendimiento) y (R)-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanimina (94 mg, 0,201 mmol, 100 % de rendimiento). La estereoquímica absoluta se asignó al azar. MS (ES+) $C_{25}H_{26}N_{10}$ requiere: 466, encontrado: 467 [M + H]⁺.
 35

Ejemplo 6: Síntesis de (S)-N,N-dimetil-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il)-1-fenilmetanamina (Compuesto 36):

[0208]

5



[0209] Se recogieron (S)-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) (fenil) metanamina (72 mg, 0,154 mmol) y formaldehído (125 mg, 1,543 mmol) en MeCN (1,5 ml). Se añadió cianoborohidruro sódico (25 mg, 0,388 mmol), seguido de ácido acético (0,02 ml, 0,349 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado y los productos se extrajeron en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentró al vacío. La purificación del residuo por MPLC (0-10 % de MeOH-DCM), seguido de MPLC (0-10 % de MeOH-EtOAc), seguido de MPLC (0-8 % de MeOH-EtOAc) dio (S)-N,N-dimetil-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il)-1-fenilmetanamina (15 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 19,65 %). MS (ES+) C₂₇H₃₀N₁₀ requiere: 494, encontrado: 495 [M + H]⁺.

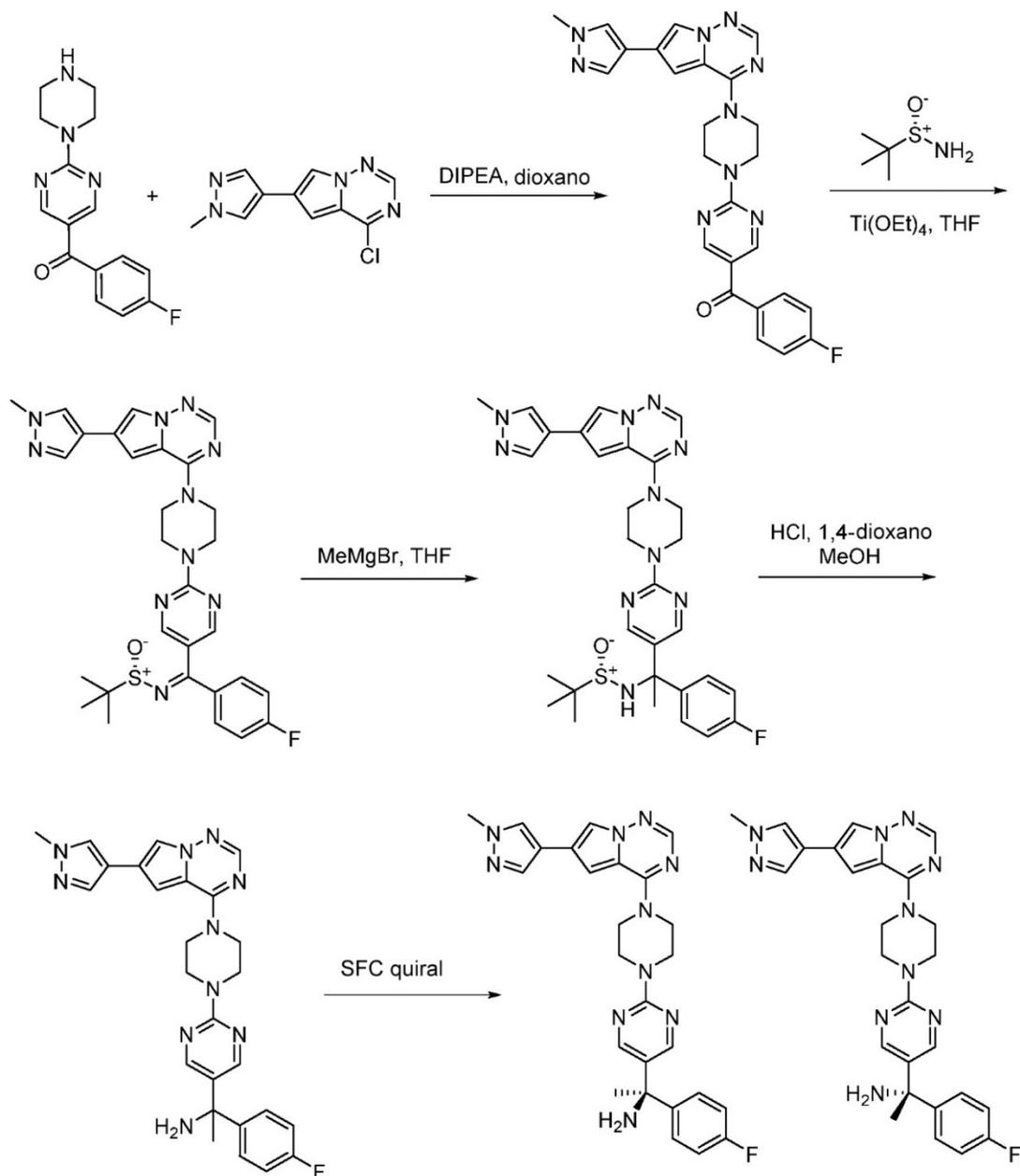
10

15

Ejemplo 7: Síntesis de (R)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina y (S)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina (Compuestos 43 y 44)

20

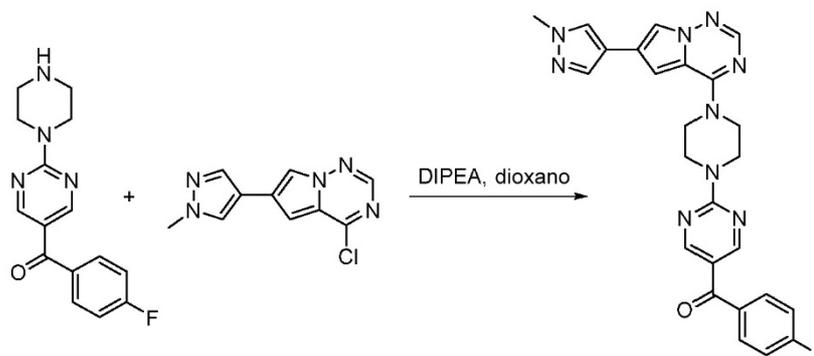
[0210]



Etapa 1: Síntesis de (4-fluorofenil) (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metanona:

5

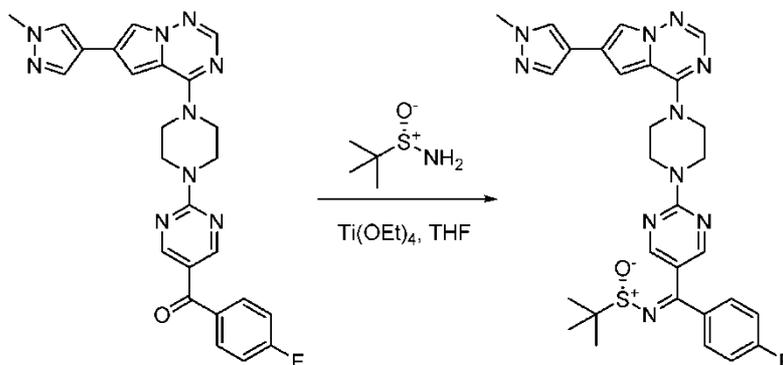
[0211]



[0212] Se agitaron 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (180 mg, 0,770 mmol), HCl de (4-fluorofenil) (2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metanona (265 mg, 0,821 mmol) y DIPEA (0,40 ml, 2,290 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cloruro de amonio saturado y los productos se extrajeron en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de Celite eluyendo con DCM, y el filtrado se concentraron al vacío. La purificación del residuo por MPLC (25-100 % de EtOAc-DCM) dio (4-fluorofenil) (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metanona (160 mg, 0,331 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_9\text{O}$ requiere: 483, encontrado: 484 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (S,Z)-N-((4-fluorofenil) (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metileno)-2-metilpropan-2-sulfinamida:

15 **[0213]**

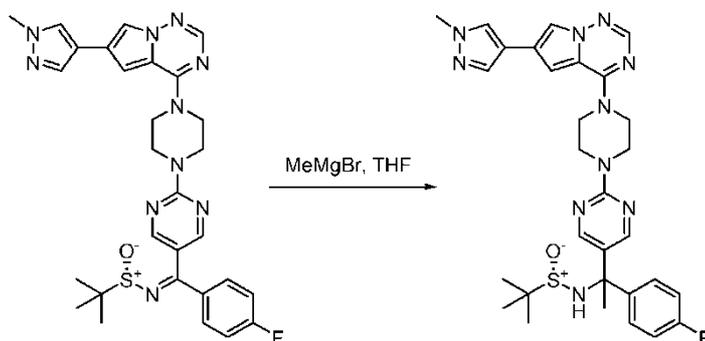


[0214] Se agitaron (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (110 mg, 0,908 mmol), (4-fluorofenil) (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metanona (158 mg, 0,327 mmol) y ortotitanato de etilo (0,15 ml, 0,715 mmol) en THF (3,2 ml) a 70 °C durante 18 horas. Se alcanzó la temperatura ambiente, se le añadió agua y los productos se extrajeron en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío mientras se carga sobre Celite. La purificación del residuo por MPLC (0-10 % de MeOH-EtOAc) dio (S,Z)-N-((4-fluorofenil) (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metileno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (192 mg, 0,327 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ES+) $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_{10}\text{OS}$ requiere: 586, encontrado: 587 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 3: Síntesis de (S)-N-(1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida:

30

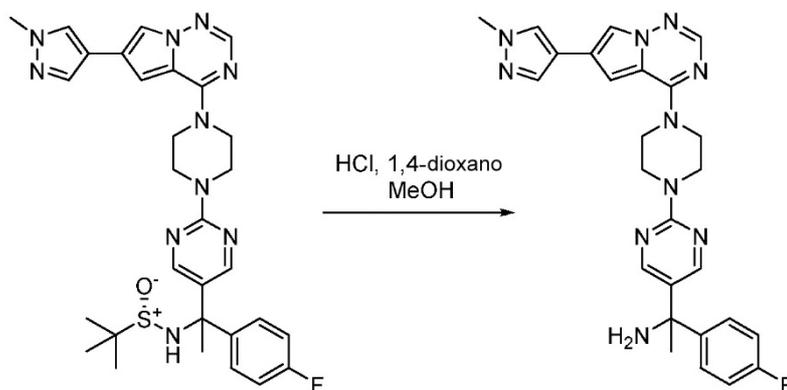
[0215]



[0216] Se recogió (S,Z)-N-((4-fluorofenil) (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (190 mg, 0,324 mmol) en THF (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico, 0,50 ml, 1,500 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (solución 3 M en éter dietílico, 0,10 ml, 0,300 mmol) y se continuó la agitación a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió cloruro de amonio saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío mientras se carga sobre Celite. La purificación del residuo por
 10 MPLC (0-10 % de MeOH-EtOAc) dio (S)-N-(1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piperazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (120 mg, 0,199 mmol, 61,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo (mezcla de diastereoisómeros). MS (ES+) C₃₀H₃₅FN₁₀OS requiere: 602, encontrado: 603 [M + H]⁺.

15 Etapa 4: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piperazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina:

[0217]

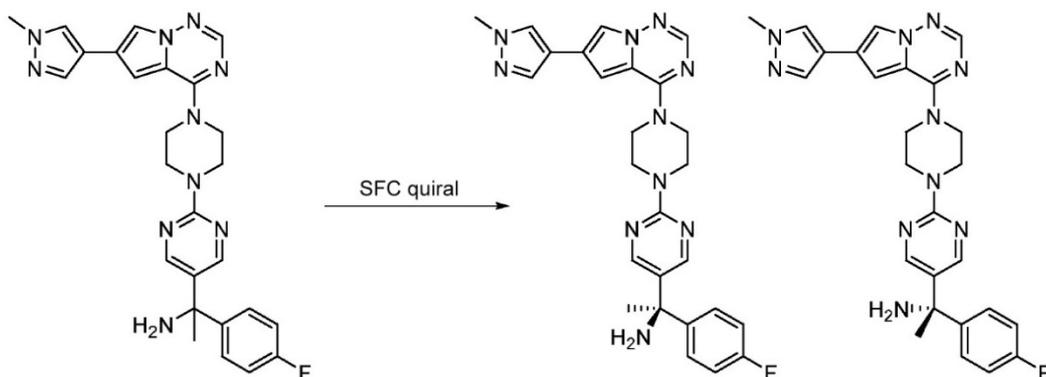


20

[0218] Se agitó (S)-N-(1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piperazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (120 mg, 0,199 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,5 ml)/MeOH (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se trituró en EtOAc para dar HCl de 1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piperazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina (110 mg, 0,206 mmol, 103 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ES+) C₂₆H₂₇FN₁₀ requiere: 498, encontrado: 482 [M-17 + H]⁺, 499 [M + H]⁺.

Etapa 5: Separación quiral de (R)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piperazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina y (S)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piperazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina:
 30

[0219]

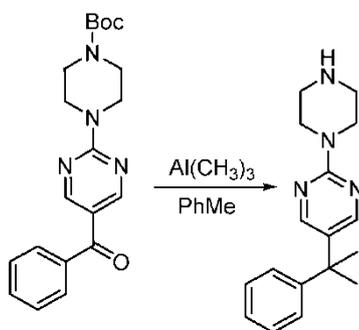


[0220] Los enantiómeros de 1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina (94 mg, 0,189 mmol) se separaron por SFC quiral para dar (R)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina (34,4 mg, 0,069 mmol, 73,2 % de rendimiento) y (S)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il) piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina (32,1 mg, 0,064 mmol, rendimiento del 68,3 %). La estereoquímica absoluta se asignó al azar. MS (ES+) $C_{26}H_{27}FN_{10}$ requiere: 498, encontrado: 499 [M + H]⁺.

10

Preparación de productos intermedios comunes

Síntesis de 5-(2-fenilpropan-2-il)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

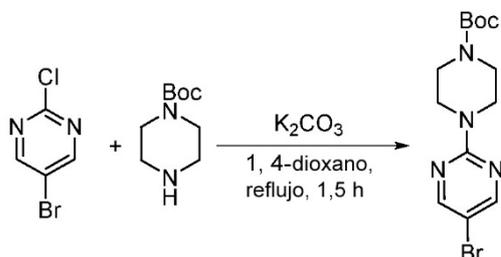
15 **[0221]**

[0222] En un tubo sellado, la mezcla de 4-(5-benzoyl-2-(*tert*-butilo) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,36 mmol) y trimetilaluminio (2 M en tolueno, 2,7 ml) en tolueno seco (10 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 5-(2-fenilpropan-2-il)-2-(piperazin-1-il) pirimidina (40 mg, 7 %) como un sólido amarillento. MS (ES+) $C_{17}H_{22}N_4$ requiere: 282, encontrado: 283 [M + H]⁺.

25

Síntesis de 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

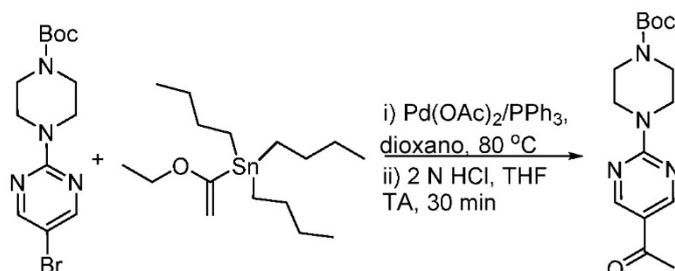
[0223]



[0224] A una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (50,0 g, 258 mmol) y 1-*tert*-butoxicarbonilpiperazina (72,2 g, 387 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadió carbonato de potasio (67,8 g, 491 mmol), y la mezcla se agitó a 5 reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (1000 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1-4:1) para dar el compuesto del título (70,5 g, 80 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{13}H_{19}BrN_4O_2$ requiere: 342, encontrado: 243 [M + H-100]⁺.

10 Síntesis de 4-(5-acetilpirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0225]



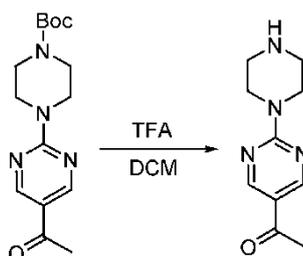
15

[0226] Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 14,6 mmol), diacetato de paladio (240 mg, 1,46 mmol), trifetilfosfina (376 mg, 2,92 mmol) y (1-etoxivinil) estannano de tributilo (5,3 ml, 16,1 ml) se desgasificó en dioxano (100 ml) con nitrógeno tres veces, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con THF (100 ml), seguido de la adición de HCl 2 N (100 ml).

20 La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, y la LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (3,0 g, 67 %). MS (ES+) $C_{15}H_{22}N_4O_3$ requiere: 306, encontrado: 251 [M-56 + H]⁺.

25 Síntesis de 1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanona

[0227]

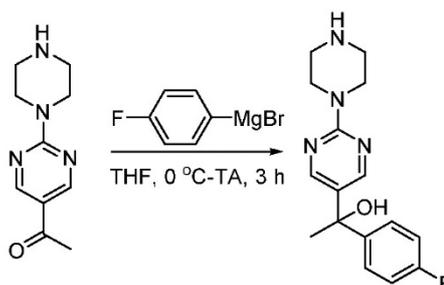


30

[0228] A una solución de 4-(5-acetilpirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 9,8 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió acetato de trifluoroetilo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2 g, 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) C₁₀H₁₄N₄O requiere: 206, encontrado: 207 [M + H]⁺.

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol

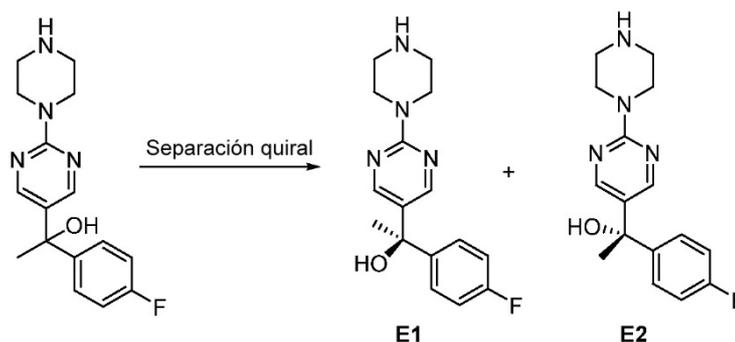
10 **[0229]**



[0230] A una solución de 1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanona (1,8 g, 8,73 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió bromuro de (4-fluorofenil) magnesio (1 M en THF, 87,3 ml) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, después se inactivó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano (300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi-flash (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (1,02 g, 38 %) como un sólido amarillo.

20 Separación quiral de 1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol:

[0231]



25 **[0232]** El compuesto de racemato (1,02 g) se separó por HPLC quiral para proporcionar el enantiómero 1 (**E1**, 320 mg) y el enantiómero 2 (**E2**, 220 mg). MS (ES+) C₁₆H₁₉FN₄O requiere: 302, encontrado: 303 [M + H]⁺. La configuración absoluta se asignó al azar.

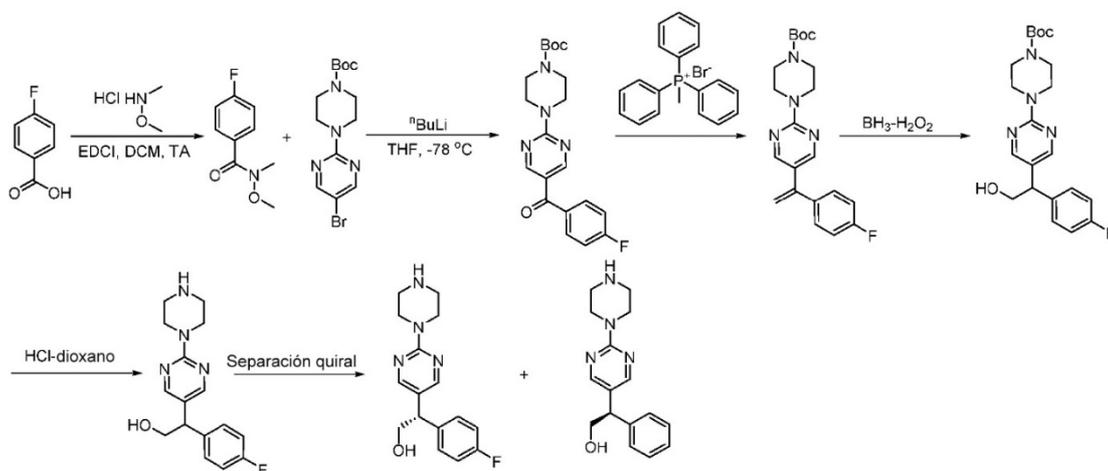
Condiciones de separación quirales: columna quiral: OZ-H (4,6 × 250 mm, 5 μm); Fase móvil: codisolvente de EtOH (0,1 % de DEA)

30

Síntesis de (S)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol y (R)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol:

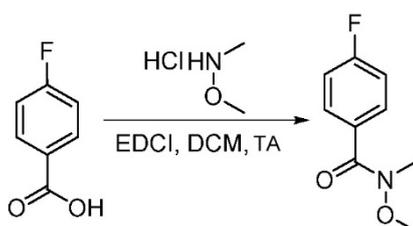
[0233]

35



Etapla 1: Síntesis de 4-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida:

5 [0234]

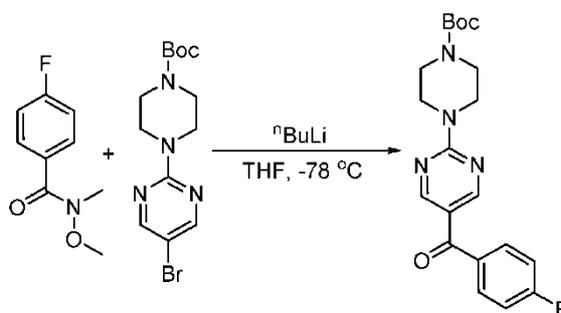


[0235] A una solución de ácido 4-fluorobenzoico (200 g, 1,43 mol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (207 g, 2,14 mol) y EDCI (407 g, 2,14 mol) en diclorometano (2 l) se le añadió diisopropiletilamina (553 g, 4,28 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción a continuación se lavó con HCl acuoso (1 N, 1 l x 4), agua (1 l) y salmuera (1 l) de forma secuencial. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (150 g, rendimiento del 57 %). MS (ES+) C₉H₁₀FNO₂ requiere: 183, encontrado 184 [M + H]⁺; pureza: 90 % (UV254).

15

Etapla 2: Síntesis de 4-(5-(4-fluorobenzoyl) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

[0236]



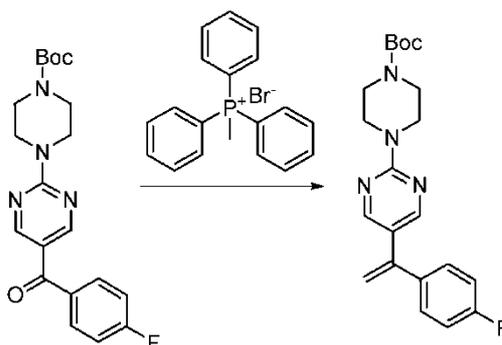
20

[0237] A una solución de 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 g, 146,2 mmol) en THF anhidro (700 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 70 ml, 175 mmol) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, seguido de la adición de una solución de 4-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida

(30 g, 163,9 mmol) en THF anhidro (100 ml). Después de agitar a -78 °C durante otras 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con propan-2-ol (150 ml) y se agitó a TA durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con propan-2-ol (100 ml) y éter de petróleo (300 ml), y se secó al vacío para dar el compuesto del título (26 g, rendimiento del 46 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) C₂₀H₂₃FN₄O₃ requiere: 386, encontrado 331 [M-56 + H]⁺; pureza: 100 % (UV214).

Etapa 3: Síntesis de 4-(5-(1-(4-fluorofenil) vinil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

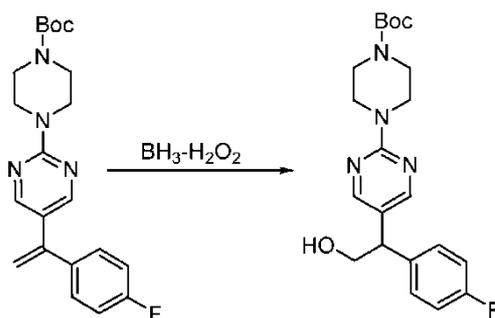
10 [0238]



[0239] A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,0 g, 16,84 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C se le
 15 añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 7,2 ml, 17,19 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 1 h, se le añadió 4-(5-(4-fluorobenzoyl) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 3,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con AE (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con H₂O (3 x 30 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice
 20 (EP:AE = 10:1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g, 93 %). MS (ES+) C₂₁H₂₅FN₄O₂ requiere: 384, encontrado: 329 [M-56 + 1]⁺.

Etapa 4: Síntesis de 4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

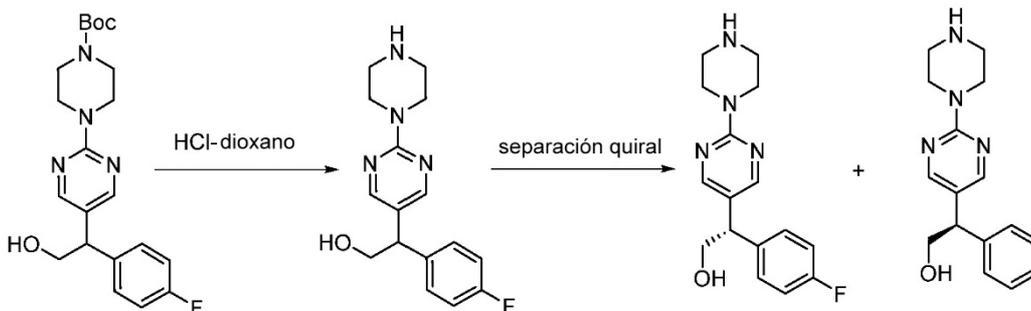
25 [0240]



[0241] Se disolvió 4-(5-(1-(4-fluorofenil) vinil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 3,12
 30 mmol) en THF (30 ml) y a continuación se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de BH₃-THF (6,24 ml, 6,24 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. A la mezcla se le añadió H₂O en THF (10 %, 8 ml), una solución de NaOH (1,25 g) en 30 ml de H₂O y H₂O₂ (35 %, 18 g) de forma secuencial a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se
 35 purificaron por cromatografía en gel de sílice (DCM:CH₃OH = 30:1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,3 g, 24 %). MS (ES+) C₂₁H₂₇FN₄O₃ requiere: 402, encontrado: 403 [M + H]⁺.

Etapa 5: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol:

[0242]



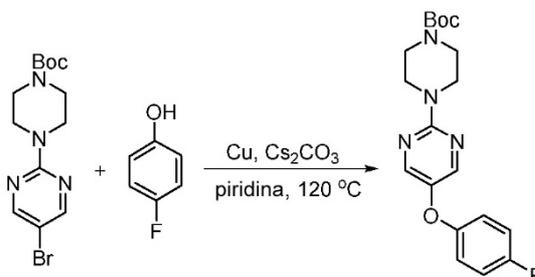
5

[0243] A una solución de 4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 1,08 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl/dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:CH₃OH = 10:1) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,2 g, 53 %). MS (ES+) C₁₆H₁₉FN₄O requiere: 302, encontrado: 303 [M + H]⁺.

[0244] La muestra anterior (200 mg, 0,66 mmol) se separó por HPLC quiral para obtener lo que se supone que es (S)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol (1^{er} pico, 50 mg, 25 %) y lo que se supone que es (R)-2-fenil-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol (2^o pico, 50 mg, 25 %)

Síntesis de 4-(5-(4-fluorofenoxi) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

20 [0245]

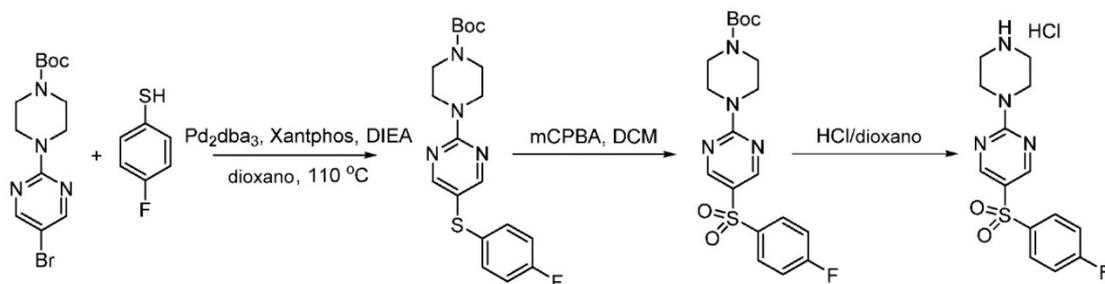


[0246] Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (684 mg, 2,0 mmol), 4-fluorofenol (1,1 g, 5,0 mmol), cobre (650 mg, 10,0 mmol) y Cs₂CO₃ (6,5 g, 20,0 mmol) en piridina (15 ml) se calentó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto del título (200 mg, 27 %) como un sólido marrón. MS (ES+) C₁₉H₂₃FN₄O₃ requiere: 374, encontrado: 319 [M-56 + 1]⁺.

30

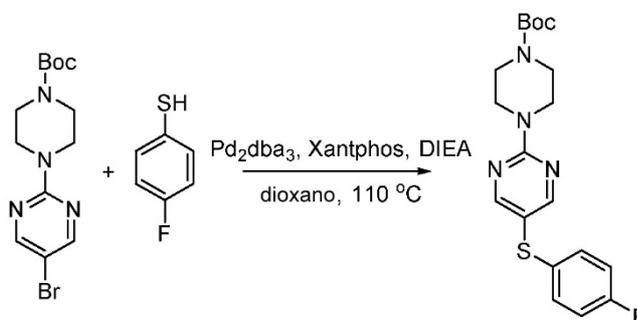
Síntesis de la sal de HCl de 5-(4-fluorofenilsulfonil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

[0247]



Etapa 1: Síntesis de 4-(5-(4-fluorofeniltio) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

5 [0248]

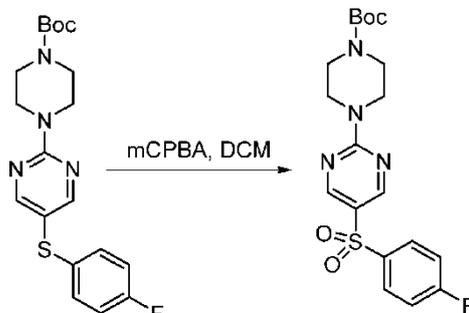


[0249] Una solución agitada de 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,924 mmol), 4-fluorobenzenotiol (561 mg, 4,386 mmol), Pd₂(dba)₃ (267 mg, 0,292 mmol), Xantphos (169 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (754 mg, 5,848 mmol) en dioxano (50 ml) se desgasificó con nitrógeno tres veces, y a continuación se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-20 % de EtOAc/EP) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (500 mg, rendimiento 44 %, pureza: 99 %). MS (ES+) C₁₉H₂₃FN₄O₂S requiere: 390, encontrado 391 [M + H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de 4-(5-(4-fluorofenilsulfonil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

[0250]

20

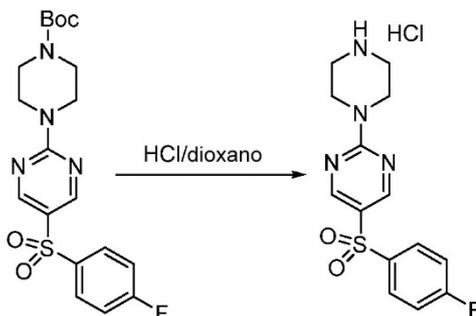


[0251] Una solución de 4-(5-(4-fluorofeniltio) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 1,799 mmol) y mCPBA (619 mg, 3,599 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó de forma secuencial con una solución saturada de carbonato de potasio, agua y salmuera. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-20 % de EtOAc/EP) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (600 mg, rendimiento 83 %, pureza: 100 %). MS (ES+) $C_{19}H_{23}FN_4O_4S$ requiere: 422, encontrado 423 $[M + H]^+$.

5 Etapa 3: Síntesis de la sal de HCl de 5-(4-fluorofenilsulfonil)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

[0252]



10

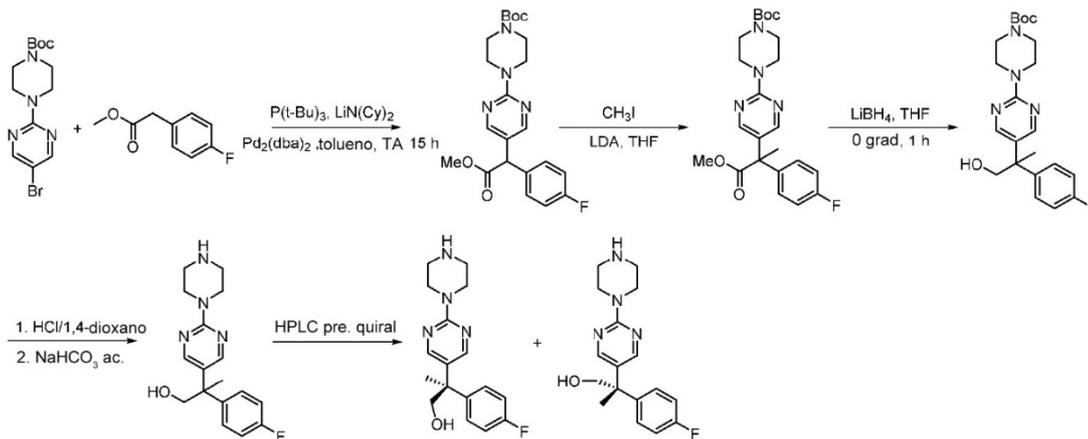
[0253] A una solución de 4-(5-(4-fluorofenilsulfonil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,237 mmol) en dioxano se le añadió HCl 4 M/dioxano (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) $C_{14}H_{15}FN_4O_2S$ requiere: 322, encontrado 323 $[M + H]^+$.

15

Síntesis de (R)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) propan-1-ol y (S)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) propan-1-ol:

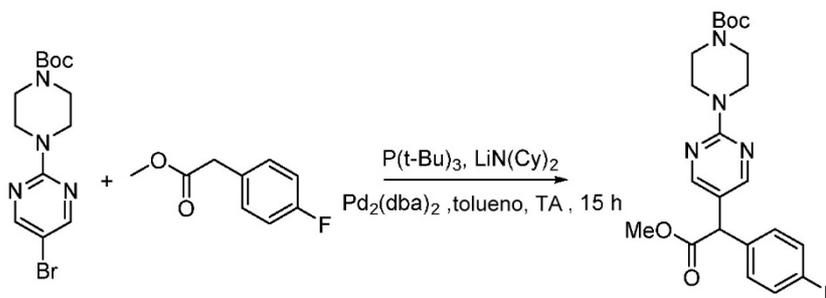
[0254]

20



Etapa 1: Síntesis de 4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

25 **[0255]**

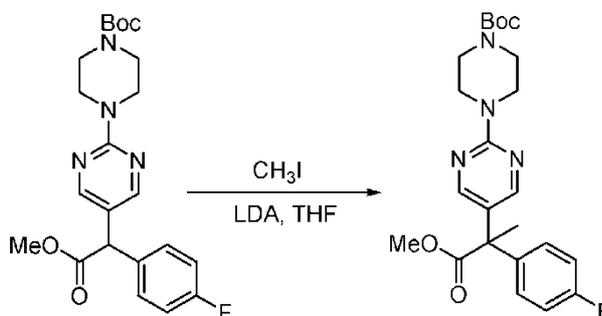


5 **[0256]** A una solución de diciclohexilamina (3,43 g, 18,94 mmol) en THF (60 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió n-BuLi (2,5 M, 7,9 ml, 18,94 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos, seguido de la adición de 2-(4-fluorofenil) acetato de metilo (2,69 g, 16,02 mmol) en tolueno (60 ml). Después de agitar a TA durante otros 10 min, se añadieron 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 14,57 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (667 mg, 0,728 mmol) y $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (10 %, 1,47 g, 0,728 mmol) de forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h, se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se pasó por una columna (gel de sílice, EP:AE = 6:1) para dar el compuesto del título (0,5 g, 8 %) como un sólido naranja. MS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4$ requiere: 430, encontrado: 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

15

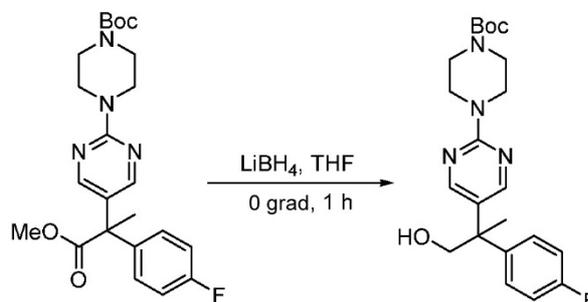
[0257]



20 **[0258]** A una mezcla de 4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,33 mmol) en THF (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió LDA (2 M, 2,33 ml, 4,65 mmol) gota a gota. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, se le añadió CH_3I (0,66 g, 4,65 mmol). Después de agitar a TA durante 1 hora más, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se pasó por una columna (gel de sílice, EP:AE = 6:1) para dar el compuesto del título (0,8 g, 77 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_4$ requiere: 444, encontrado: 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-1-hidroxiopropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

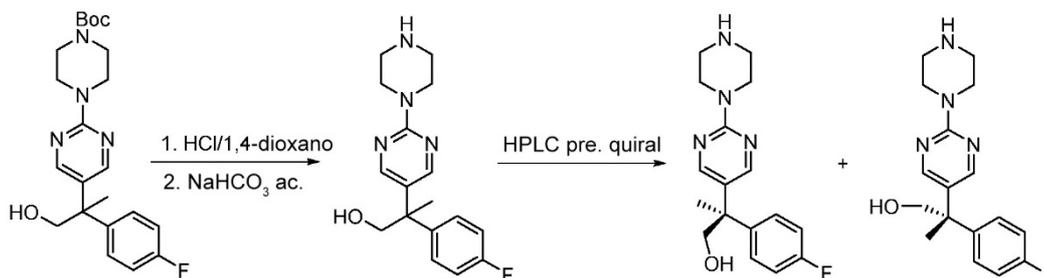
30 **[0259]**



[0260] A una mezcla de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,4 g, 0,9 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiBH₄ (40 mg, 1,8 mmol). Después de agitar a TA durante 5 2 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se pasó por una columna (gel de sílice, EP:AE = 1:1) para dar el compuesto del título (225 mg, 60 %) como un sólido amarillo. MS (ES+) C₂₂H₂₉FN₄O₃ requiere: 416, encontrado: 417 [M + H]⁺.

10 Etapa 4: Síntesis de (R)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) propan-1-ol:

[0261]



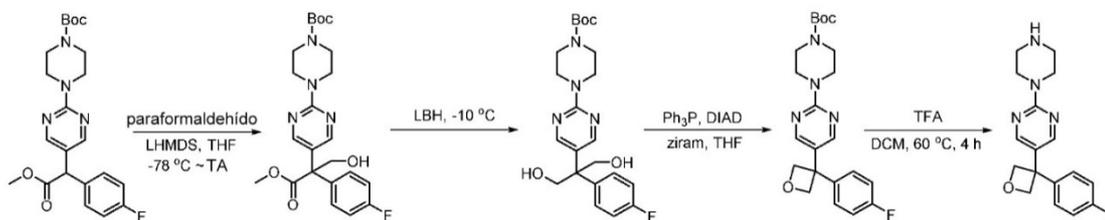
15

[0262] A una mezcla de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-1-hidroxiopropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 1,08 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió HCl 4 M/1,4-dioxano (3 ml). Después de agitar a TA durante 15 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso (20 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se separó mediante HPLC preparativa quiral para dar (R)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) propan-1-ol (100 mg, 29 %) como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₇H₂₁FN₄O requiere: 316, encontrado: 317 [M + H]⁺. HPLC quiral, columna: IC 4,6 × 150 mm 5 μm, codisolvente: EtOH:hexano = 1:1 (0,1 % de DEA), TR = 4,22 min. (S)-2-(4-fluorofenil)-2-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) propan-1-ol (100 mg, 29 %) como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₇H₂₁FN₄O requiere: 316, encontrado: 317 [M + H]⁺. HPLC quiral, columna: IC 4,6 × 150 mm 5 μm, codisolvente: EtOH:hexano = 1:1 (0,1 % de DEA), TR = 5,43 min.

Síntesis de 5-(3-(4-fluorofenil) oxetan-3-il)-2-(piperazin-1-il) pirimidina

[0263]

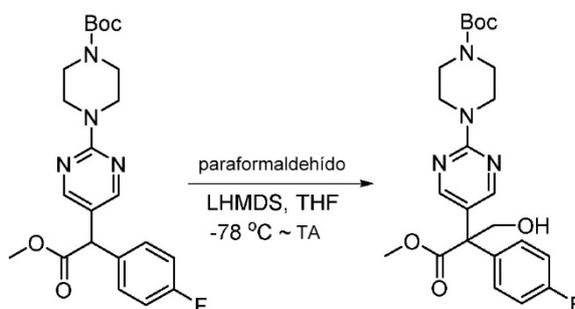
30



Etapa 1: Síntesis de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

5

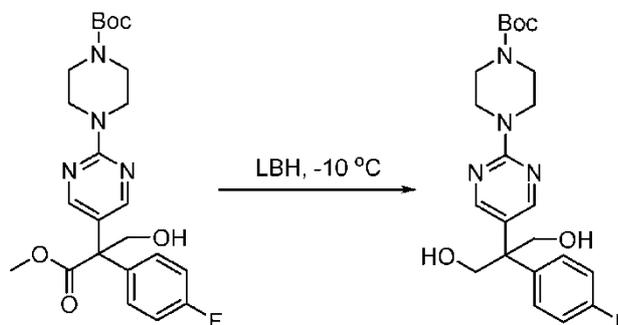
[0264]



- 10 [0265] Una solución de 4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (650 mg, 1,5 mmol) en THF (20 ml, seco) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se protegió con N_2 . Se añadió otra solución de *n*-BuLi (1,5 M, 3 ml, $\sim 4,5$ mmol) en THF a la solución enfriada anterior durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, seguido de la adición de paraformaldehído (405 mg, 15,0 mmol) en una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esta solución se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (50 ml \times 4). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EP:AE (4:1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite espeso amarillo (300 mg, rendimiento del 44 %). MS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5$ requiere: 460, encontrado 461 [M + H]⁺; pureza: 93 % (UV214).

20 Etapa 2: Síntesis de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroxiopropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

[0266]



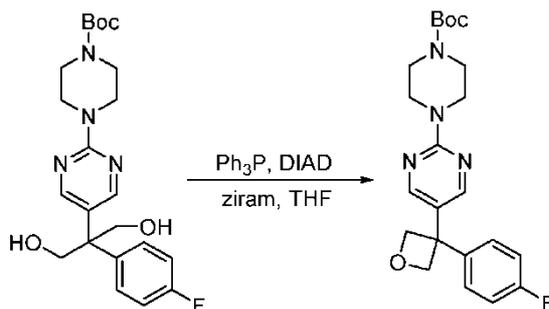
25

[0267] Una solución de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato (700 mg, 1,5 mmol) en 20 ml de THF se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido por la adición de LiBH_4 (180 mg, 7,5 mmol) lentamente. Esta mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH (3 ml)

y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para obtener el producto deseado (300 mg, rendimiento 47 %) en forma de una espuma amarilla. MS (ES+) $C_{22}H_{29}FN_4O_4$ requiere: 432, encontrado 433 $[M + H]^+$; pureza: 67 % (UV254).

5 Etapa 3: Síntesis de 4-(5-(3-(4-fluorofenil) oxetan-3-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

[0268]



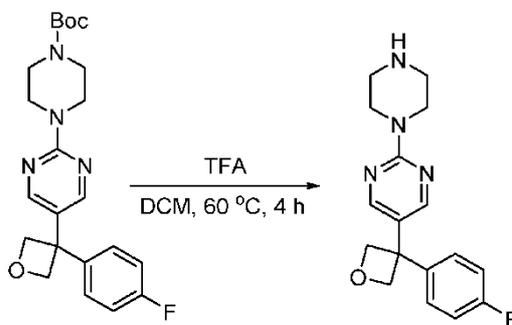
10

[0269] Una mezcla de 4-(5-(2-(4-fluorofenil)-1,3-dihidropropan-2-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (650 mg, 1,5 mmol), trifetilfosfina (470 mg, 1,8 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (360 mg, 1,8 mmol) y ziram (500 mg, 1,8 mmol) en THF (50 ml) se calentó a 40 °C durante la noche bajo N_2 y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (35 mg, rendimiento 6 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{22}H_{27}FN_4O_3$ requiere: 414, encontrado 359 $[M + H - 56]^+$; pureza: 93 % (UV214).

15

Etapa 4: Síntesis de 5-(3-(4-fluorofenil) oxetan-3-il)-2-(piperazin-1-il) pirimidina:

20 [0270]

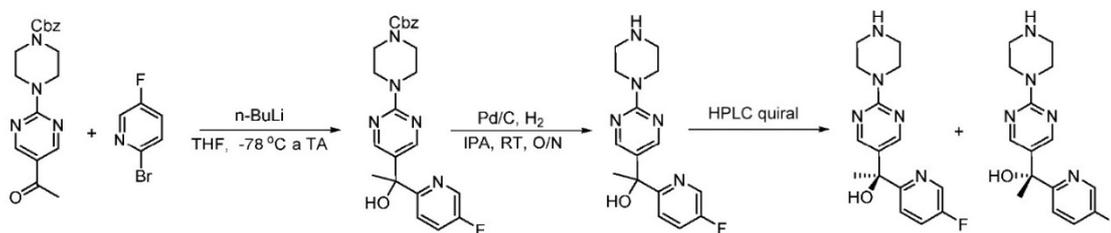


[0271] Una solución de 4-(5-(3-(4-fluorofenil) oxetan-3-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,5 ml) a 60 °C durante 3 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo (30 mg, bruto, sólido amarillo, 100 % de rendimiento) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) $C_{17}H_{19}FN_4O$ requiere: 314, encontrado 315 $[M + H]^+$; pureza: 87 % (UV254).

Síntesis de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol y (R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol:

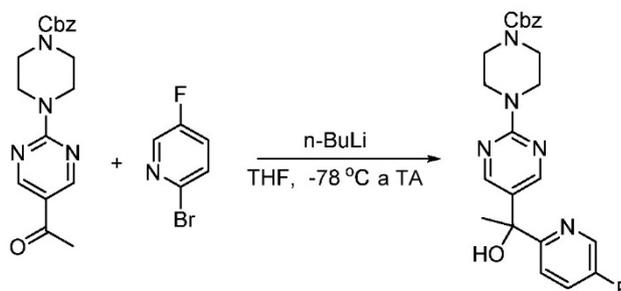
30

[0272]



Etapla 1: Síntesis de 4-(5-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-hidroxi-etil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de bencilo:

5 [0273]

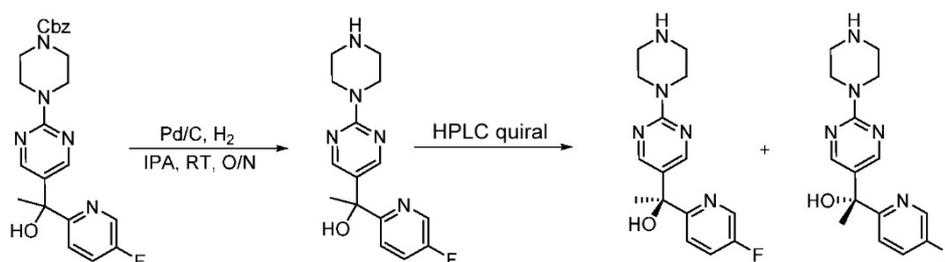


- [0274] A una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (1,3 g, 7,50 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió n-BuLi (2,76 ml, 6,62 mmol) a -78 °C gota a gota, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, seguido de la adición de 4-(5-acetilpirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,4 g, 20 %) como un sólido blanco. MS (ES+) C₂₃H₂₄FN₅O₃ requiere: 437, encontrado: 438 [M + H]⁺.

Etapla 2: Síntesis de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol y (R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol:

20

[0275]



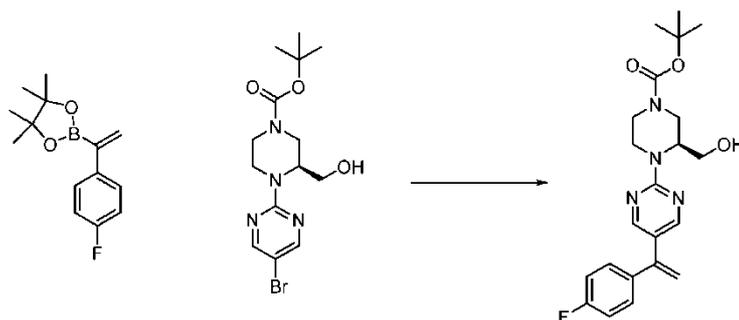
- 25 [0276] Una suspensión de 4-(5-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-hidroxi-etil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de bencilo (420,0 mg, 0,96 mmol) y Pd/C (200,0 mg) en i-PrOH se expuso a una atmósfera de H₂ a 1 atm (globo de H₂) y se agitó a TA durante una noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice

(DCM:CH₃OH = 10:1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (153 mg, 53 %). MS (ES+) C₁₅H₁₈FN₅O requiere: 303, encontrado: 304 [M + H]⁺.

[0277] El compuesto de racemato (290 mg, 0,96 mmol) se separó por HPLC quiral para obtener (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol (pico 1, 80 mg, 28 %) y (R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanol (pico 2, 80 mg, 28 %).

Síntesis de 4-(5-(1-(4-fluorofenil) vinil) pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil) piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo:

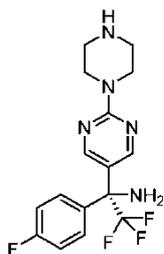
10 **[0278]**



[0279] Se recogieron 2-(1-(4-fluorofenil) vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (138 mg, 0,556 mmol), 4-15 (5-bromopirimidin-2-il)-3-(hidroximetil) piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (103 mg, 0,276 mmol), carbonato de sodio 2 M (0,35 ml, 0,700 mmol) y aducto PdC₁₂(dppf)-DCM (17,3 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un vial de microondas de 2-5 ml. La reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite eluyendo con MeOH, y el filtrado se concentró al vacío mientras se carga sobre Celite. El residuo se purificó por MPLC (0-100 % de EtOAc-hexanos) para dar de 4-(5-(1-(4-fluorofenil) vinil) pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil) piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (107 mg, 0,258 mmol, 94 % de rendimiento) como una goma naranja. MS (ES+) C₂₂H₂₇FN₄O₃ requiere: 414, encontrado: 415 [M + H]⁺.

Síntesis de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina:

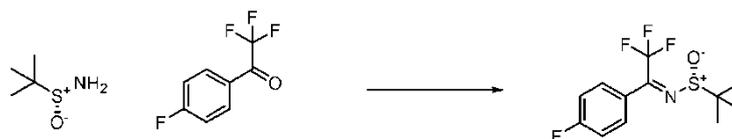
25 **[0280]**



Etapa 1: Síntesis de (R,Z)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etiliden) propan-2-sulfamida:

30

[0281]

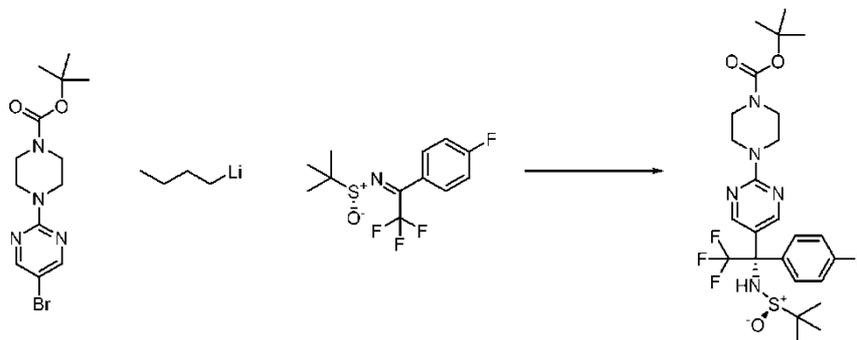


35 **[0282]** Se agitaron (R)-2-metilpropan-2-sulfamida (0,64 g, 5,28 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etanona (0,53 g, 2,76 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1,5 ml, 5,12 mmol) en THF (13 ml) a 70 °C durante 18 horas. Se

alcanzó temperatura ambiente, se añadieron NaCl saturado y EtOAc, y la suspensión bifásica resultante se agitó durante 5 minutos. La suspensión se filtró a través de Celite para eliminar los residuos de titanio, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío mientras se carga sobre sílice. La purificación del residuo por MPLC (0-20 % de EtOAc-hexanos) dio (R,Z)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etiliden) propan-2-sulfonamida (0,23 g, 0,789 mmol, 28,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-(5-((S)-1-(((R)-*tert*-butilsulfinil) amino)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

10

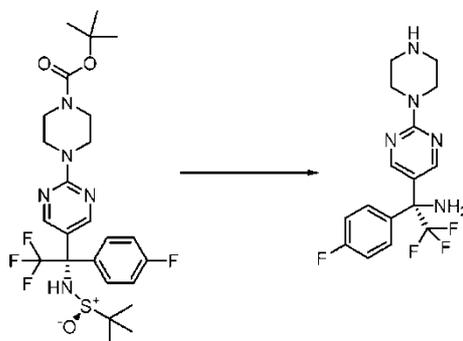
[0283]

15 Se recogió 4-(5-bromopirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,242 g, 0,705 mmol) en THF (3,5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de n-BuLi 2,5 M en hexanos (0,31 ml, 0,775 mmol) a una velocidad de gota rápida desde una jeringa. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió una solución de (R,Z)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etiliden) propan-2-sulfonamida (0,225 g, 0,762 mmol) en THF (0,5 ml) a una velocidad de gota rápida desde una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos antes de
20 calentar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se añadió NH₄Cl saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por MPLC (0-80 % de EtOAc-hexanos) dio 4-(5-((S)-1-(((R)-*tert*-butilsulfinil) amino)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (304 mg, 0,543 mmol, 77 % de rendimiento) como una goma de color amarillo pálido. La estereoquímica absoluta se asignó al
25 azar. MS (ES+) C₂₅H₃₃F₄N₅O₃S requiere: 559, encontrado: 560 [M + H]⁺.

Etapa 3: Síntesis de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina:

[0284]

30



[0285] Se agitó 4-(5-((S)-1-(((R)-*tert*-butilsulfinil) amino)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etil) pirimidin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (302 mg, 0,540 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml)/MeOH (3 ml) a
35 temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado y EtOAc. La fase orgánica se extrajo una segunda vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron

con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina (190 mg, 0,535 mmol, 99 % de rendimiento) con un e.e. del ~88 %. La purificación adicional por SFC quiral dio (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(piperazin-1-il) pirimidin-5-il) etanamina (123,7 mg, 0,348 mmol, 71,2 % de rendimiento) con un e.e. del ~99 %. MS (ES+) C₁₆H₁₇F₄N₅ requiere: 355, 5 encontrado: 356 [M + H]⁺.

[0286] Los protocolos sintéticos que se pueden usar para preparar los compuestos descritos en este documento se indican a continuación. Los datos de RMN y LC MS obtenidos para los compuestos descritos en este documento también se muestran a continuación. Los compuestos 1-6 y 11 son compuestos de referencia.

10

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
1	1		360
2	1		386
3	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,32 (s, 2H), 8,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (dd, J = 6,7, 3,6 Hz, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,76 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 4H).	402
4	1		416
5	1		416
6	1		427
7	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ + 1d D ₂ O) δ ppm 8,33 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 6H), 4,09-4,01 (m, 4H), 3,89-3,83 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 2H).	452
8	1	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,24 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,71, 7,70 (s, s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,247,17 (m, 5H), 6,82 (sa, 1H), 4,94 (sa, 1H), 4,61 (sa, 1H), 4,52-4,49 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87-3,85 (a, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,71-3,64 (a, 2H), 1,29 (d, 3H, J = 7,0 Hz).	466
9	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,35 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 5H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, J = 7,6 Hz).	466
10	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,35 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 2H), 4,09-4,04 (m, 5H), 3,91-3,86 (m, 7H), 1,58 (d, 3H, J = 7,2 Hz).	466
11	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 4H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,84 (s, 4H), 3,71-3,64 (m, 4H).	467
12	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,83 (sa, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,10-7,86 (m, 4H), 7,44 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,36-7,15 (m, 4H), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,91-3,88 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).	467

ES 2 683 127 T3

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
13	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,30 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,32 (s, 2H).	467
14	1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,03 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 3H), 7,19-7,06 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,90 (dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 2H).	470
15	1	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,14-4,12 (m, 4H), 3,94-3,92 (m, 4H), 3,86 (s, 3H).	472
16	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,34 (s, 2H), 8,06 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,32-7,18 (m, 5H), 4,14 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 3,92 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 3,81 (s, 2H).	473
17	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,05 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 4,24-4,08 (m, 4H), 4,08-3,93 (m, 4H).	480
18	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,33 (s, 2H), 8,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 6,6, 4,1 Hz, 4H), 3,93-3,85 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).	478
19	1	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,24 (s, 2H), 7,96 (sa, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 6,84 (sa, 1H), 4,97 (sa, 1H), 4,65 (sa, 1H), 4,54 (sa, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86-3,82 (m, 5H), 2,41 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, J = 3,5 Hz).	480
20	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,28 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).	480
21	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,22-7,15 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 1,73 (s, 3H).	481
22	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,22-7,15 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,39 (s, 2H), 1,73 (s, 3H).	481
23	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,36 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 4H), 4,00-3,97 (m, 4H), 3,86 (s, 3H).	482

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
24	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).	482
25	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,22-7,21 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	482
26	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,13-7,09 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H), 2,45 (sa, 2H), 1,73 (s, 3H).	485
27	4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,35 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 5,13 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 4H), 4,02-3,99 (m, 4H), 3,99 (s, 3H).	485
28	4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,35 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 5,13 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 4H), 4,02-3,99 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).	485
29	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,81 (sa, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,10-8,00 (a, 1H), 8,00 (d, 1H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 7,95-7,85 (a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47-7,44 (dd, 2H, <i>J</i> = 8,8, 5,6 Hz), 7,24 (d, 1H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 7,12 (t, 2H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 5,90 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 4H), 3,91-3,88 (m, 4H), 1,81 (s, 3H).	486
30	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,81 (sa, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,09 (sa, 1H), 8,00 (d, 1H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 7,87-7,86 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 7,12 (t, 2H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 5,90 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 4H), 3,91-3,88 (m, 4H), 1,81 (s, 3H).	486
31	3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,01 (d, 1H, <i>J</i> = 3,5 Hz), 5,68 (d, 1H, <i>J</i> = 3,0 Hz), 4,09 (sa, 4H), 3,91 (sa, 4H), 3,85 (s, 3H).	486
32	3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,09 (sa, 4H), 3,91 (sa, 4H), 3,85 (s, 3H).	486
33	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (d, 1H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,34 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 6H), 4,14 (t, 4H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 3,87 (t, 4H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 3,81 (s, 2H).	491
34	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,26 (d, 1H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31-7,18 (m, 5H), 4,13-4,10 (m, 4H), 3,91-3,89 (m, 4H), 3,31-3,29 (a, 2H), 1,73 (s, 3H).	495

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
35	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 4,12 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,09-4,07 (m, 4H), 3,92-3,88 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	495
36	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,41 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,31 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).	495
37	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,41 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,31 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,12 (s, 6H).	495
38	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,27 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H), 1,81 (s, 3H).	496
39	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,23 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (dd, 2H, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,17-4,14 (m, 4H), 4,02-3,99 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).	498
40	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,22 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69, 7,68 (s, s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 4,15-4,13 (m, 4H), 4,01-3,98 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 2,05-1,98 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 8,0 Hz).	498
41	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₆) δ ppm 8,22 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69, 7,68 (s, s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 4,15-4,13 (m, 4H), 4,01-3,98 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 2,04-1,99 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	498
43	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).	499
44	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).	499
42	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,23 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,01-7,96 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,50 (sa, 4H), 4,02-4,00 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).	499
45	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,38 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (dd, 2H, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,17-4,15 (m, 4H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	500

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
46	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,38 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (dd, 2H, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 4,17-4,15 (m, 4H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	500
47	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,37 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 4H), 4,01-3,99 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,90 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 1,96 (s, 3H).	500
48	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,37 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 11,6, 8,4 Hz), 6,77 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 4H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,74 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 1,97 (s, 3H).	500
49	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,93 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,12-4,06 (m, 4H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 6H), 3,85 (s, 3H).	500
50	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,93 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,12-4,06 (m, 4H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 6H), 3,85 (s, 3H).	500
51	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,37 (sa, 2H), 7,90 (sa, 2H), 7,39 (sa, 2H), 7,03 (sa, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 4H), 4,04-4,01 (m, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).	501
52	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,37 (s, 2H), 7,92, 7,91 (s, s, 2H), 8,42-7,38 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 4H), 4,04-4,01 (m, 4H), 2,36 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).	501
53	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,38 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,25 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,94-3,91 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).	501
54	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,38 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,25 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).	501
55	1	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,47 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,72, 7,70 (s, s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,83 (sa, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,62-4,47 (m, 3H), 3,97-3,95 (m, 4H), 3,76-3,72 (m, 2H), 1,33 (d, 3H, J = 6,5 Hz).	502
56	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 4,15-4,04 (m, 4H), 3,98-3,88 (m, 4H), 3,86 (s, 3H).	503

ES 2 683 127 T3

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
57	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H), 1,84 (s, 3H).	504
58	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,80 (sa, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,05 (sa, 1H), 4,12-4,09 (m, 4H), 3,94-3,91 (m, 4H), 1,84 (s, 3H).	504
59	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,19 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,13-7,09 (m, 2H), 5,89 (sa, 1H), 4,11 (sa, 4H), 3,90 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).	510
60	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,94 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,41 (s, 2H), 8,34 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,13-4,11 (m, 4H), 3,93-3,90 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	511
61	1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,26 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,18-7,05 (m, 4H), 6,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 5,25 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,10 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,17-4,14 (m, 4H), 4,05-4,01 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).	512
62	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H), 2,56-2,54 (a, 2H), 1,72 (s, 3H).	513
63	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H, J = 6,0, 8,8 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 4,12 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,91-3,88 (m, 4H), 2,54-2,50 (a, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	513
64	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,38 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 4,18-4,16 (m, 4H), 4,04-4,02 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 1,94 (s, 3H).	514
65	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d ₆) δ ppm 8,38 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 4,18-4,16 (m, 4H), 4,04-4,02 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 1,94 (s, 3H).	514
66	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,41 (s, 2H), 8,35 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,15-7,06 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 4,14 (t, 4H, J = 6,0 Hz), 3,92 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 1,82 (s, 3H).	514
67	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,29 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 4,16-4,14 (m, 4H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	514

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
68	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,31 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 4H), 3,94-3,91 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).	514
69	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,36 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 4,16-4,13 (m, 4H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 2,26 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 2,07 (sa, 1H), 0,91 (t, 3H, J = 8,0 Hz).	514
70	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,36 (s, s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 4,16-4,13 (m, 4H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 2,26 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 2,07 (sa, 1H), 0,91 (t, 3H, J = 8,0 Hz).	514
71	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,46 (dd, 2H, J = 5,6, 8,8 Hz), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,93-5,87 (a, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	514
72	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	514
73	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,32 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 4,92 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,39-4,26 (m, 2H), 4,07 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 1,55 (d, 3H, J = 8,0 Hz).	514
74	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,32 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,92 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,67-4,55 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,07 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 1,55 (d, 3H, J = 8,0 Hz).	514
75	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,15-7,12 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 6H), 3,92 (t, 4H, J = 6,4 Hz), 1,82 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	514
76	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 8,0 Hz).	514
77	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 8,0 Hz).	514

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
78	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,24 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).	514
79	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,24 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,13-7,09 (m, 2H), 5,08-5,05 (sa, 1H), 4,10 (sa, 4H), 3,90 (sa, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).	514
80	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,22 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,4, 6,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,03 (td, 1H, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 10,0, 2,8 Hz), 5,81 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).	514
81	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,10 (sa, 4H), 3,91 (sa, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	516
82	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,02 (s, 1H, J = 1,6 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,95-3,86 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	516
83	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,41 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 5,93 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	516
84	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,41 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 5,93 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	516
85	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,32 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).	517
86	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,32 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).	517
87	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,10 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,12 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 5,89 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,91-3,89 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).	517
88	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 5,92 (sa, 1H), 4,09 (sa, 4H), 3,89 (sa, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).	517

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
89	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 8H), 1,82 (s, 3H).	518
90	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 8H), 1,82 (s, 3H).	518
91	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).	518
92	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 4H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).	518
93	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).	518
95	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (dd, 2H, J = 8,4, 5,6 Hz), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 4,86 (td, 2H, J = 45,2, 10,0 Hz), 4,09 (sa, 4H), 3,92 (sa, 4H), 3,84 (s, 3H).	518
96	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (sa, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 4,86 (td, 2H, J = 45,6, 10,0 Hz), 4,09 (sa, 4H), 3,92 (sa, 4H), 3,84 (s, 3H).	518
97	1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,57 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,33-7,20 (m, 3H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 5,02 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,95-3,71 (m, 6H), 3,65-3,48 (m, 3H).	518
94	4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).	518
98	1		519
103	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,39 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 4,17-4,14 (m, 4H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 1,93 (sa, 1H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H).	526
104	3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,39 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,18-4,15 (m, 4H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 1,90 (sa, 1H), 0,67-0,63 (m, 2H), 0,48-0,44 (m, 2H).	526

Número de compuesto	Protocolo sintético	RMN ¹ H	LC/MS (M+1)
105	2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,56 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,97 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,15-4,13 (m, 4H), 4,00 (sa, 7H), 1,05 (d, 3H, J = 5,6 Hz).	532
111	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,75 (t, 1H, J = 55,2 Hz), 4,10-4,05 (m, 4H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,70 (s, 2H).	535
112	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (dd, 2H, J = 5,6, 8,8 Hz), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,74 (t, 1H, J = 55,2 Hz), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,90-3,90 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,69 (s, 2H).	535
117	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,35 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (dd, 2H, J = 5,2, 8,8 Hz), 7,25-7,20 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (t, 1H, J = 54,4 Hz), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,94-3,93 (m, 4H), 3,84 (s, 3H).	536
118	3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,35 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (dd, 2H, J = 5,6, 8,8 Hz), 7,25-7,20 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (t, 1H, J = 54,8 Hz), 4,21-4,05 (m, 4H), 4,00-3,91 (m, 4H), 3,84 (s, 3H).	536
120	2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87-7,86 (m, 2H), 7,34-7,15 (m, 6H), 4,22-4,04 (m, 6H), 3,91-3,80 (m, 8H), 3,512-3,46 (m, 1H), 2,99-2,52 (m, 3H), 2,55-2,33 (m, 1H).	537
123	2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,57 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,29-7,14 (m, 4H), 7,07-7,03 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 4H), 4,11-4,10 (m, 2H), 4,02-4,00 (m, 4H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H).	573
124	2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 2H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,19-7,03 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,12-4,02 (m, 4H), 3,98 (a,s, 2H), 3,94-3,81 (m, 4H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,44 (a,s, 2H), 1,80 (s, 3H).	601

Actividad bioquímica de los compuestos

[0287] Con el fin de evaluar la actividad de los compuestos químicos frente a la quinasa de interés relevante, se utiliza la plataforma de tecnología de cambio de movilidad electroforética LifeSciences de Caliper. El péptido sustrato marcado fluorescentemente se incuba en presencia de quinasa y ATP de manera que una proporción reflectante del péptido se fosforila. Al final de la reacción, la mezcla de péptidos fosforilados (producto) y no fosforilados (sustrato) se pasa a través del sistema microfluídico del Caliper EZ Reader 2, bajo una diferencia de potencial aplicada. La presencia del grupo fosfato en el producto peptídico proporciona una diferencia en masa y carga entre las del péptido y el sustrato, dando como resultado una separación del sustrato y los reservorios de productos en la muestra. A medida que los reservorios pasan un LEDS dentro del instrumento, estos reservorios se detectan y resuelven como picos separados. Por lo tanto, la relación entre estos picos refleja la actividad de la materia química a esa concentración en ese pocillo, en esas condiciones.

15 [0288] Ensayo KIT D816V a Km: En cada pocillo de una placa de 384 pocillos, se incubaron 0,04 ng/μl (0,5

nM) de D816V KIT (Carna Bioscience 08-156) en un total de 12,5 µl de tampón (HEPES 100 mM, pH 7,5), Brij 35 al 0,015 %, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM) con Srcptide 1 µM (5-FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂) y ATP 15 µM a 25 °C durante 90 minutos en presencia o ausencia de una serie de concentraciones dosificadas de compuesto (1 % de concentración final de DMSO). La reacción se detuvo mediante la adición de 70 µl de tampón de detención (HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij 35 al 0,015 %, EDTA 35 mM y el 0,2 % de Reactivo de recubrimiento 3 (Caliper Lifesciences)). A continuación se leyó la placa en un Caliper EZReader 2 (ajustes de protocolo: -1,9 psi, tensión aguas arriba -700, tensión aguas abajo -3000, absorción después de la muestra 35 s). Los datos se normalizaron al 0 % y al 100 % de los controles de inhibición y la CI₅₀ o la CE₅₀ se calcularon usando un ajuste de 4 parámetros con GraphPad Prism.

10 **[0289]** Ensayo PDGFRA D842V a Km: En cada pocillo de una placa de 384 pocillos, se incubaron 0,7 ng/µl (8 nM) de PDGFRA D842V (ProQinase 0761-0000-1) en un total de 12,5 µl de tampón (HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij 35 al 0,015 %, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM) con CSKtide 1 µM (5-FAM-KKKKEEIIYFFF-NH₂) y 15 µM de ATP a 25 °C durante 90 minutos en presencia o ausencia de una serie de concentraciones dosificadas de compuesto (1 % de concentración final de DMSO). La reacción se detuvo mediante la adición de 70 µl de tampón de detención (HEPES 150 mM, pH 7,5, Brij 35 al 0,015 %, EDTA 35 mM y el 0,2 % de Reactivo de recubrimiento 3 (Caliper Lifesciences)).
15 A continuación se leyó la placa en un Caliper EZReader 2 (ajustes de protocolo: -1,9 psi, tensión aguas arriba -500, tensión aguas abajo -3000, absorción después de la muestra 38 s). Los datos se normalizaron al 0 % y al 100 % de los controles de inhibición y la CI₅₀ o la CE₅₀ se calcularon usando un ajuste de 4 parámetros con GraphPad Prism.

20 **Actividad Celular**

[0290] Ensayo de autofosforilación de HMC1.2: Se incubaron 10.000 células HMC1.2 en 22 µl de medio de cultivo (IMDM sin rojo fenol, sin suero) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos y se privaron de suero durante la noche en una incubadora de cultivo tisular (5 % de CO₂, 37 °C). A continuación, se añadieron a las células una serie de 10 dosis de concentración de compuesto (25 µM-95,4 pM) en un volumen de 3,1 µl en cada pocillo (concentración final de DMSO del 0,25 %). Después de 90 minutos, se añadieron 6 µl de tampón de lisis 5X AlphaLISA (Perkin Elmer) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa y fosfatasa (Cell Signaling Technologies) a cada pocillo y se agitaron a 450 rpm durante 15 minutos a 4 °C. Se añadieron 10 µl de anticuerpos fosfo-Y719 c-KIT y c-KIT total (concentración final 15 nM, Cell Signaling Technologies) y cuentas aceptoras de conejo AlphaLISA 50 µg/ml (Perkin Elmer) a cada pocillo y se agitaron a 300 rpm a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 10 µl de cuentas donadoras de estreptavidina de 100 µg/ml (Perkin Elmer) a cada pocillo, se aislaron de la luz con adhesivo de aluminio y se agitaron a 300 rpm a temperatura ambiente durante 2 horas. La señal de fluorescencia se obtuvo en Envision (Perkin Elmer) mediante el protocolo HTS AlphaScreen 384. Los datos se normalizaron al 0 % y al 100 % de los controles de inhibición y la CI₅₀ se calculó usando ajuste de curva CI₅₀ logística de cuatro parámetros.
35

[0291] La siguiente tabla muestra la actividad de los compuestos en una línea celular de leucemia de mastocitos, HMC1.2. Esta línea celular contiene KIT mutada en las posiciones V560G y D816V que da como resultado la activación constitutiva de la quinasa. Los siguientes compuestos se analizaron en un ensayo para medir la inhibición directa de la actividad KIT D816V quinasa analizando la autofosforilación de la KIT en la tirosina 719 sobre la proteína KIT.
40

[0292] En la tabla siguiente, para la actividad bioquímica D816V y D842V, se usan las siguientes designaciones: < 1,00 nM = A; 1,01-10,0 nM = B; 10,01-100,0 nM = C; > 100 nM = D; y ND = no determinado. Para la actividad celular en la línea celular HMC1.2, se usan las siguientes designaciones: A significa < 50 nM; B significa ≥ 50 y < 100 nM; C significa ≥ 100 y < 1000 nM; D significa ≥ 1000 y menos de 10.000 nM; E significa ≥ 10.000 nM; y ND = no determinado. Los compuestos 1-6 y 11 son compuestos de referencia.
45

Número de compuesto	INH KIT D816V	INH PDFGRA D842V	INH-KIT-PHOS-HMC1.2
1	D		
2	D		E
3	C		D
4	D		E
5	C		D
6	D		E

Número de compuesto	INH KIT D816V	INH PDFGRA D842V	INH-KIT-PHOS-HMC1.2
7	A	A	B
8	B		C
9	B	B	A
10	A	A	A
11	B		C
12	A		A
13	B		C
14	A	B	A
15	C		C
16	B		C
17	B		C
18	C	C	E
19	B		C
20	B	B	A
21	B	A	B
22	A	A	A
23	C		C
24	B		C
25	A		A
26	A	A	A
27	B		A
28	B		A
29	B	B	B
30	A	A	A
31	B		A
32	B		A
33	B		C
34	A	A	B
35	A	A	A
36	B		C
37	C		D
38	B	B	B
39	B	A	A
40	B		C
41	B	B	B
42	C		D
43	B		A

Número de compuesto	INH KIT D816V	INH PDFGRA D842V	INH-KIT-PHOS-HMC1.2
44	A	A	A
45	A	A	A
46	A	A	A
47	A		A
48	B		A
49	A		A
50	B		A
51	C		
52	B		C
53	C		D
54	B		C
55	C		C
56	A		A
57	A	B	A
58	A	A	
59	C		C
60	B		A
61	B		C
62	B	B	B
63	A		A
64	C		C
65	B	B	C
66	B		C
67	C		C
68	B	B	A
69	B		C
70	B		A
71	B		B
72	A		A
73	B		A
74	B		B
75	A		A
76	B	B	B
77	B	A	A
78	A	A	A
79	B	A	A
80	C		

Número de compuesto	INH KIT D816V	INH PDFGRA D842V	INH-KIT-PHOS-HMC1.2
81	C		D
82	C		C
83	A		A
84	B	B	A
85	A		A
86	A	A	A
87	B	B	C
88	A		A
89	D		D
90	D		D
91	A		B
92	B		A
93	B	A	A
94	A	A	A
95	A		B
96	A	A	A
97	B	B	A
98	A	A	C
99	C		D
100	A	A	A
101	c		B
102	B	B	B
103	B		C
104	B		C
105	B		A
106	B		A
107	D		D
108	D		D
109	C		C
110	B		A
111	A	A	A
112	B		C
113	A		A
114	A		A
115	B	A	A
116	A	A	A
117	A	B	A

Número de compuesto	INH KIT D816V	INH PDFGRA D842V	INH-KIT-PHOS-HMC1.2
118	B		C
119	C		C
120	A		B
121	A	A	A
122	B	B	A
123	B	B	B
124	B		A

Eficacia en un modelo *in vivo*

[0293] El Compuesto 46 y Dasatinib se evaluaron en un modelo de xenoinjerto de mastocitoma P815. Las 5 células tumorales P815 (ATCC, Manassas, VA, cat # ATCC® TIB-64) se mantuvieron *in vitro* en suspensión y en monocapa en medio RPMI1640 suplementado con el 10 % de suero de ternera fetal a 37 °C en una atmósfera del 5 % de CO₂ en aire. Las células tumorales se subcultivaron dos veces por semana mediante tratamiento con tripsina-EDTA. Las células que crecen en una fase de crecimiento exponencial se recogieron y se sometieron a recuento para la inoculación del tumor.

10

[0294] Se usaron ratones BALB/c hembra sin pelo para el estudio. Cada ratón se inoculó por vía subcutánea en el flanco derecho con las células tumorales P815 (1×10^6) en 0,1 ml de PBS para el desarrollo del tumor. Los tratamientos se iniciaron el día 6 después de la inoculación del tumor cuando el tamaño medio del tumor había alcanzado aproximadamente 89 mm³. El artículo de prueba y el vehículo se administraron a los ratones de acuerdo 15 con el régimen que se muestra a continuación.

Grupo	n	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosificación (ml/kg)	Vía de dosificación	Pauta*
1	13	Vehículo	0	10	<i>p.o.</i>	QD x 10
2	10	Dasatinib	25	10	<i>p.o.</i>	BID x 10
3	16	Compuesto 46	3	10	<i>p.o.</i>	QD x 10
4	16	Compuesto 46	10	10	<i>p.o.</i>	QD x 10
5	16	Compuesto 46	30	10	<i>p.o.</i>	QD x 10
6	16	Compuesto 46	100	10	<i>p.o.</i>	QD x 10

Nota: * QD = una vez al día, BID = dos veces al día.

[0295] Se midieron los tamaños de los tumores cada dos días en dos dimensiones usando un calibre, y el volumen se expresa en mm³ utilizando la fórmula: $V = 0,5 a \times b^2$ donde *a* y *b* eran los diámetros largo y corto del tumor, 20 respectivamente. El tamaño del tumor se utilizó entonces para calcular los valores TC y T/C. TC se calculó con T como el tiempo medio (en días) requerido para que los tumores del grupo de tratamiento alcancen un tamaño predeterminado (por ejemplo, 1000 mm³), y C como la mediana de tiempo (en días) para que los tumores del grupo de control alcancen el mismo tamaño. El valor T/C (en porcentaje) es una indicación de la efectividad antitumoral; T y C son los volúmenes medios de los grupos tratados y de control, respectivamente, en un día determinado.

25

[0296] Se calculó el TGI para cada grupo usando la fórmula: $TGI (\%) = [1 - (Ti - T0) / (Vi - V0)] \times 100$; Ti es el volumen tumoral promedio de un grupo de tratamiento en un día dado, T0 es el volumen tumoral promedio del grupo de tratamiento el día del inicio del tratamiento; Vi es el volumen tumoral promedio del grupo de control del vehículo el mismo día que Ti, y V0 es el volumen tumoral promedio del grupo de vehículo el día del inicio del tratamiento. El peso 30 tumoral se midió en el punto final.

[0297] Se llevó a cabo un análisis estadístico de la diferencia en el volumen tumoral y el peso del tumor entre los grupos con los datos obtenidos en el mejor punto de tiempo terapéutico después de la dosis final (el 8° día después del inicio del tratamiento). Se realizó un ANOVA de una vía para comparar el volumen del tumor y el peso tumoral entre los grupos. Todos los datos fueron analizados usando Prism 5.0. $p < 0,05$ se *consideró estadísticamente*
5 *significativo*.

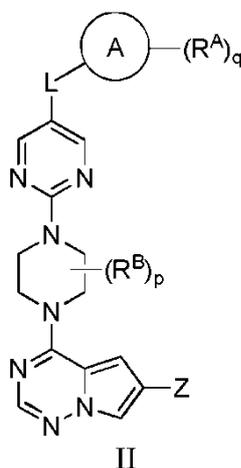
[0298] Resultados. Las curvas de crecimiento tumoral de los diferentes grupos de tratamiento se muestran en la Figura 1. Los puntos de los datos representan el volumen tumoral medio del grupo, las barras de error representan el error típico de la media (SEM). Como se muestra en la Figura 1, el Compuesto 46 fue eficaz para inhibir el
10 crecimiento tumoral. El aumento de la dosis de Compuesto 46 mejoró la eficacia de la inhibición tumoral.

[0299] Los resultados de los cambios en el peso corporal en los ratones portadores de tumores se muestran en la Figura 2. Los puntos de los datos representan el cambio de peso corporal promedio del grupo. Las barras de error representan el error típico de la media (SEM). Como se muestra en la Figura 2, el cambio de peso corporal se
15 limitó a menos del 5 %, incluso a las dosis más altas del Compuesto 46. Por el contrario, los animales tratados con vehículo o Dasatinib perdieron más del 5 % de peso corporal.

[0300] De este modo, el Compuesto 46, como agente único, produjo una actividad antitumoral observable contra el modelo de xenoinjerto de cáncer de mastocitoma en ratón P815 en este estudio. Además, el compuesto fue
20 bien tolerado por los animales portadores de tumores, como demuestra la ausencia de pérdida de peso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



5

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

10 el Anillo A se selecciona entre arilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, cicloalquilo y heterociclilo;

Z se selecciona entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, y heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, y heterociclilalquilo monocíclico y bicíclico está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^C;

15 L se selecciona entre un enlace, -(C(R²)(R²))_m-, -(alquilileno C₂-C₆)-, -(alquenileno C₂-C₆)-, -(haloalquileno C₁-C₆)-, -(heteroalquileno C₁-C₆)-, -(hidroxialquileno C₁-C₆)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -S(O)₂-, -N(R²)-, -O-(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₁-C₆)-O-, -N(R²)-C(O)-, -C(O)-N(R²)-, -(alquileno C₁-C₆)-N(R²)-, -N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-C(O)-(alquileno C₁-C₆)-, -C(O)-N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-, -N(R²)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(R²)-, -N(R²)-S(O)₂-(alquileno C₁-C₆)-, y -S(O)₂-N(R²)-(alquileno C₁-C₆)-;

20 cada R^A y R^B se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, aralquilo monocíclico o bicíclico, -N(R²)(R²), ciano, y -OR²;

25 cada R^C se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquilino C₁-C₆, halo, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo monocíclico o bicíclico, ariloxi monocíclico o bicíclico, aralquilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo monocíclico o bicíclico, heterociclilalquilo monocíclico o bicíclico, nitro, ciano, -C(O)R², -OC(O)R², -C(O)O₂, -SR², -S(O)₂R², -S(O)₂-N(R²)(R²), -(alquileno C₁-C₆)-S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)(R²), -C(O)-N(R²)(R²), -N(R²)(R²)-C(O)R², -(alquileno C₁-C₆)-N(R²)-C(O)R², -NR²S(O)₂R², -P(O)(R²)(R²) y -OR², en el que cada uno de heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquilino, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^a; o 2 R^C junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^a;

30 cada R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, tialquilo C₁-C₆, -NR²R², alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, y heterociclilo está sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^b, o 2 R² junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

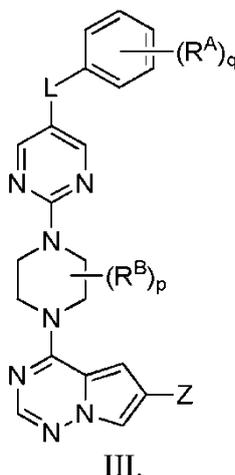
35 cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -C(O)R¹, C(O)OR¹, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -NR¹R¹ y cicloalquilo, en el que cicloalquilo está sustituido con 0-5 apariciones de R¹;

40 cada R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alquilo C₁-C₆;

cada R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-NR¹R¹ o -C(S)NR¹R¹; y

m, p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula III:



5

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es $-(C(R^2)(R^2))_m-$.

10

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo A es un arilo monocíclico o bicíclico.

15

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es arilo monocíclico o bicíclico, opcionalmente en el que Z es fenilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico.

20

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es heteroarilo monocíclico, opcionalmente en el que Z se selecciona entre pirazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo y piridilo.

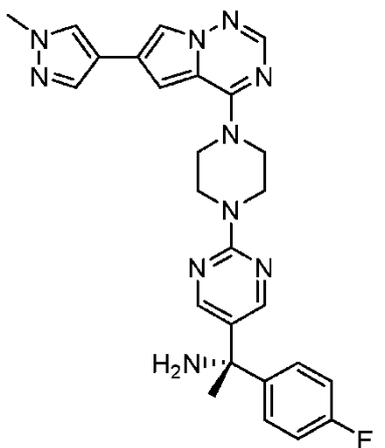
25

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es heterociclilo monocíclico o bicíclico.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^A es flúor y q es 1.

30

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar la mastocitosis, dicho procedimiento que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la mastocitosis se selecciona entre mastocitosis cutánea (MC) y mastocitosis sistémica (MS).
- 20 14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la mastocitosis sistémica se selecciona entre mastocitosis sistémica indolente (ISM), mastocitosis sistémica latente (SSM), mastocitosis sistémica agresiva (ASM), MS asociada con enfermedad hematológica de linaje celular no mastocítico (SM-AHNMD) y leucemia mastocítica (MCL).
- 25 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para el tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal, dicho procedimiento que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el paciente tiene una mutación D842V en el PDFGR α .
- 35 17. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que el paciente es refractario al tratamiento con imatinib, sunitinib y/o regorafenib.
- 40 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar la leucemia mieloide aguda, dicho procedimiento que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en el que el paciente tiene una mutación en el exón 17 en la KIT.
20. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el paciente tiene una mutación D816 en la KIT.

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la mutación D816 es D816V.

Figura 1

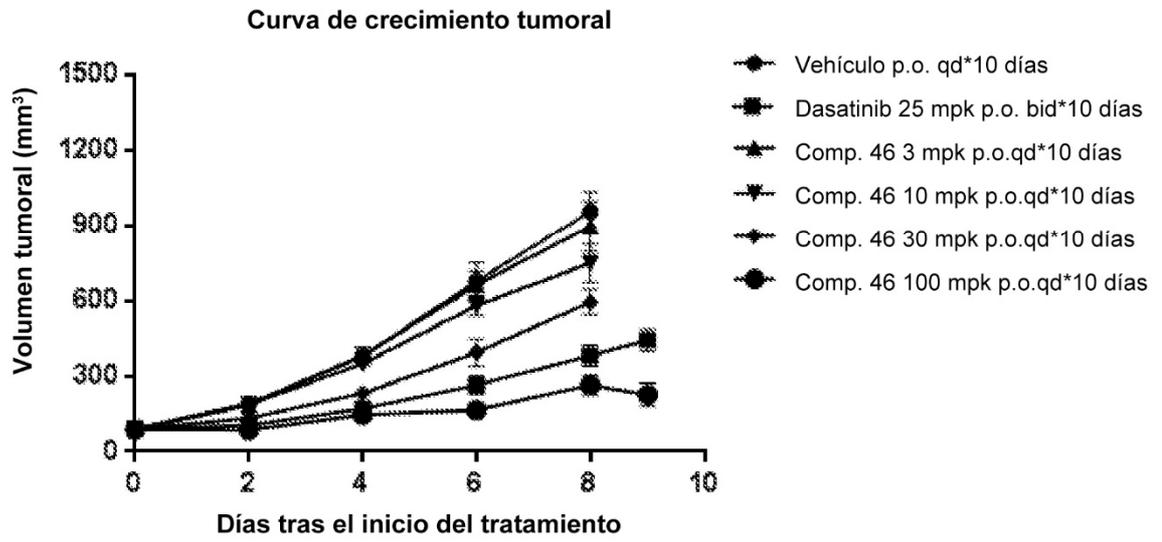


Figura 2

