

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 747**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/EP2015/056501**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144801**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15712138 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3126366**

54 Título: **Derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina y derivados de 2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol sustituidos como inhibidores de ROS1**

30 Prioridad:

27.03.2014 EP 14161959

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

19.10.2018

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**MEVELLEC, LAURENCE, ANNE;
JEANTY, MATTHIEU, LUDOVIC y
JOUSSEAUME, THIERRY, FRANÇOIS, ALAIN,
JEAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 686 747 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina y derivados de 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol sustituidos como inhibidores de ROS1

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina y derivados de 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol sustituidos útiles como inhibidores de ROS1. La invención se refiere además a procesos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, así como también al uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

- 10 Ros1 es una tirosina cinasa receptora estrechamente relacionada con las cinasa ALK y LTK basándose en la similitud de secuencia de sus dominios de cinasa. La proteína Ros1 está compuesta de un dominio extracelular que contiene varias repeticiones similares a fibronectina y un dominio citoplasmático de cinasa. La función de Ros1 no se ha dilucidado completamente, pero la presencia de dominios de fibronectina sugiere un papel en la adhesión celular o interacciones con la matriz extracelular. Sin embargo, aún no se han identificado ligandos endógenos de
15 Ros1. Se ha detectado su expresión en humanos adultos en varios tejidos, tales como riñón, cerebelo y el tracto gastrointestinal, pero parece ser baja o ausente en otros tejidos. Su expresión en el riñón e intestino en desarrollo sugiere que puede tener un papel en la transición epitelial-mesenquimal. Los ratones deficientes para ROS1 son sanos y viables, pero los machos son estériles debido a defectos en el epidídimo que dan como resultado una maduración incompleta de los espermatozoides.

- 20 Se han detectado varias reorganizaciones genómicas que implican a ROS1 en una diversidad de cánceres, incluyendo el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), glioblastoma, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, hemangioma endotelial, melanoma y tumores miofibroblásticos inflamatorios. Estas reorganizaciones dan como resultado proteínas que contienen el dominio de cinasa C-terminal de Ros1 fusionado a los dominios N-terminales de una serie de proteínas diferentes no relacionadas. Se ha demostrado que
25 varias de estas proteínas de fusión son oncogénicas. La expresión en fibroblastos promueve su proliferación, su crecimiento en agar blando y su capacidad para formar tumores en ratones. La expresión en células Ba/F3 murinas las convierte en independientes de IL-3 para su crecimiento y promueve su capacidad para formar tumores en ratones (Takeuchi K, et al., Nat Med. 2012, 18:378-81; Gu TL, et al., PLoS One 2011, 6:e15640). La tasa de fusiones oncogénicas de Ros1 es generalmente baja, en el intervalo del 1-2% en el NSCLC (Kim MH, et al., Lung Cancer 2014, 83:389-95; Takeuchi K, et al., Nat Med. 2012, 18:378-81; Davies KD, et al., Clin Cancer Res. 2012, 18:4570-9; Li C, et al., PLoS One 2011, 6:e28204; Rinkunas VM, et al., Clin Cancer Res. 2012, 18:4449-57), pero puede ser relativamente elevada en otros cánceres, hasta un 9% en el colangiocarcinoma (Gu TL, et al., PLoS One 2011, 6(1):e15640) y del 17% en tumores spitzoides (melanoma) (Wiesner T, et al., Nat Commun. 2014, 5:3116).

- 30 Debido a la similitud entre los dominios de cinasa de ALK y Ros1, muchos inhibidores de ALK también inhiben a Ros1. La inhibición de Ros1 afecta negativamente a la proliferación de células Ba/F3 modificadas que expresan proteínas de fusión de Ros1 así como a la proliferación de células HCC78 derivadas de pacientes de NSCLC que portan una fusión de SLC34A2-ROS1. La inhibición de Ros1 también afecta negativamente al crecimiento de tumores de Ba/F3 y HEK293 que contienen proteínas de fusión de Ros1 en ratones.

- 35 Recientemente, se han iniciado pruebas clínicas con una serie de inhibidores que se ha descrito que tienen actividad sobre Ros1. El primero, crizotinib (Xalkori®), ha demostrado reducir tumores y prolongar significativamente la supervivencia en pacientes con reorganizaciones de ROS1. Sin embargo, después de una respuesta inicial, se observa resistencia y en un informe, esta se ha vinculado a una mutación G2032R en el dominio de cinasa de Ros1 que se supone que afecta a la unión a crizotinib.

- 40 El documento WO-2004/058176 divulga compuestos de pirazol acíclicos para la inhibición de la proteína cinasa-2 activada por la proteína cinasa activada por mitógeno.

J. Med. Chem., 2011, 54, 5820-5835 divulga derivados de pirazol como inhibidores de fosfodiesterasa de subtipo 10.

El documento WO-2009/086129 se refiere generalmente a moduladores basados en pirazolo[1,5-a]pirimidina de los receptores X del hígado.

- 45 El documento WO-2009/108838 se refiere a composiciones de pirazolo[1,5-a]pirimidina que son útiles para inhibir el crecimiento anormal de ciertos tipos de células.

El documento EP1505068 se refiere a derivados de pirazolo-[1,5-a]-pirimidina y análogos como inhibidores de NAD(P)H oxidasa.

El documento WO-2004/017908 proporciona un modulador de receptor de calcio.

El documento WO-2011/153553 divulga métodos y composiciones para la inhibición de cinasas.

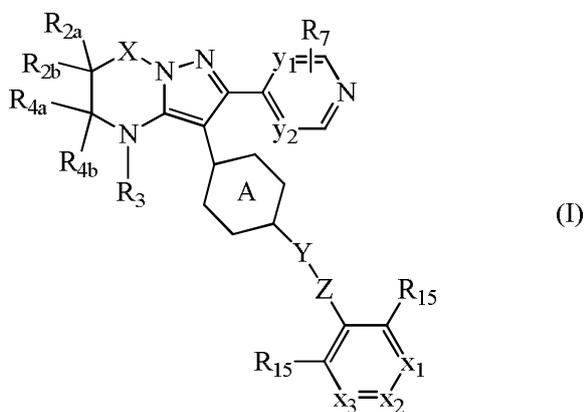
5 Por lo tanto, hay una gran necesidad de nuevos inhibidores de cinasa de Ros1 que abran nuevas vías para el tratamiento o la prevención del cáncer, en particular, del cáncer de pulmón no microcítico (específicamente adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mielógena crónica. En una realización particular, existe la necesidad de inhibidores de cinasa de Ros1 que no se vean afectados por mutaciones que abroguen la inhibición de la primera serie de inhibidores de Ros1.

Por consiguiente, proporcionar tales compuestos es un objeto de la presente invención.

Compendio de la invención

10 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de ROS1. Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, del cáncer, en particular, del cáncer de pulmón no microcítico (específicamente adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mieloide crónica y similares.

Esta invención afecta a compuestos de fórmula (I)



sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

y₁ es CR_{7a} o N;

20 y₂ es CH o N;

R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

R₇ es hidrógeno, -NH₂, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), metilo, -CH₂OH, halo o ciano;

o cuando y₁ representa CR_{7a}, este R_{7a} puede tomarse junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH- o -N=CH-NH-;

25 X es -CR₁R_{1a}- o un enlace covalente;

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R_{1a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

30 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NR_{9a}R_{9b}, ciano y alquiloxi C₁₋₄;

R_{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar -CH₂-CH₂-, -CH₂-NR_{2c}-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NR_{2c}-CH₂- o =O;

35 R_{2c} es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo ciano; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};

R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁;

5 R_{4a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un -NR_{10a}R_{10b}; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆;

hidroxialqueno C₂₋₆; hidroxialquino C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alqueno C₂₋₆;

10 alquiloxi C₁₋₆alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquino C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR₁₀R_{10b}; -alquil C₁₋₆-C(R₁₃)=N-O-R₁₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; alquino C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;

R_{4b} es hidrógeno; o

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

15 Y es -O- o -C(=O)-;

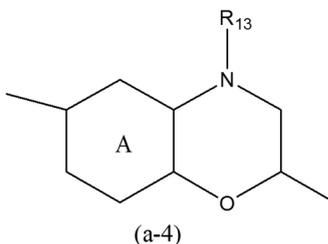
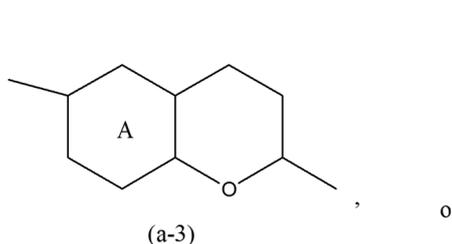
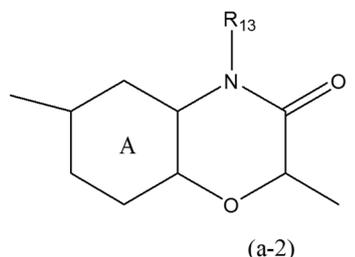
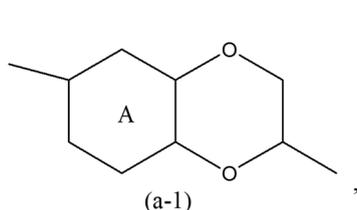
Z es -CHR₆- o -CH₂-C=C-;

R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

20 El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4):



25 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;

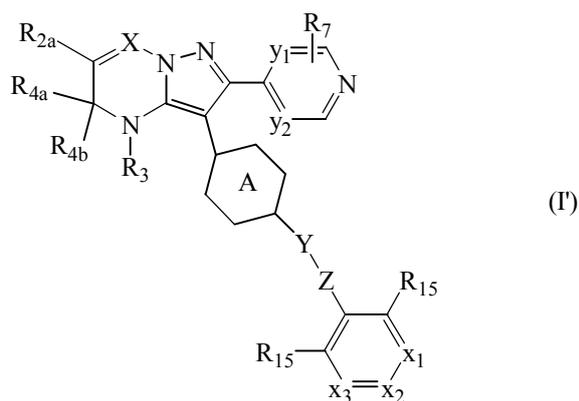
alquilcarbonil C₁₋₄; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;

30 R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

- R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; -(C=O)-R₁₄;
- 5 alquilcarbonil C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -Si(CH₃)₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 10 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 15 R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; -NR₁₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -NR₁₃-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilcarboniloxi C₁₋₆; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH;
- P(=O)(OH)₂; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquilo C₁₋₆ o ciano;
- R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 20 R₁₄ es un cicloalquilo C₃₋₈; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};
- x₁ es CR_{5a} o N;
- x₂ es CR_{5b} o N;
- x₃ es CR_{5c} o N;
- 25 cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo, alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;
- R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 30 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₂₋₆; alquilo C₁₋₄; -Si(CH₃)₃;
- 35 alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂;
- y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- Esta invención también afecta a compuestos de fórmula (I')



sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

y₁ es CR_{7a} o N;

y₂ es CH o N;

5 R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

R₇ es hidrógeno, -NH₂, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), metilo, -CH₂OH, halo o ciano;

o cuando y₁ representa CR_{7a}, este R_{7a} puede tomarse junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH- o -N=CH-NH-;

X es -CR_{1a}-;

10 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; o

alquil C₁₋₆-O-carbonil-;

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NR_{9a}R_{9b}, ciano y alquilo C₁₋₄;

15 R_{4a} es hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un -NR_{10a}R_{10b}; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆;

20 hidroxialqueno C₂₋₆; hidroxialquino C₂₋₆; alquilo C₁₋₆alqueno C₂₋₆;

alquilo C₁₋₆alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquino C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR_{10a}R_{10b}; -alquil C₁₋₆-C(R₁₃)=N-O-R₁₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; alquino C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;

R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o

R_{4a} y R_{4b} forman juntos =O, en cuyo caso R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁;

30 Y es -O- o -C(=O)-;

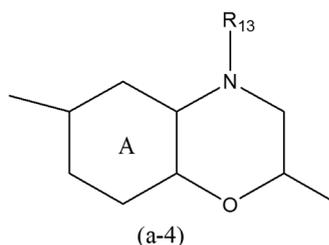
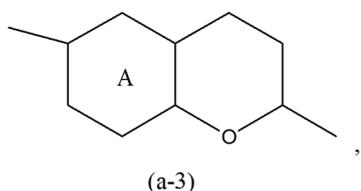
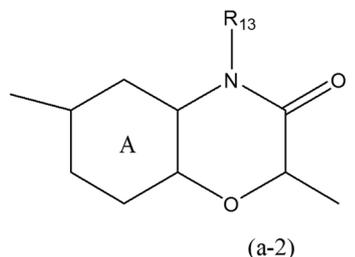
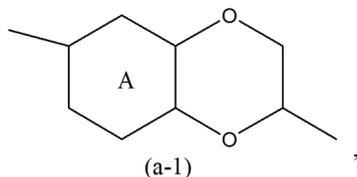
Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;

R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

35 El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; alquilo C_{1-4} o halo;

o un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z se toma junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4):



5 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C_{1-4} ;

alquilcarbonil C_{1-4} ; alquil C_{1-4} -O-carbonil-; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , ciano, amino y mono- o di(alquil C_{1-4})amino;

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cianoalquilo C_{1-6} ;

10 alquilo C_{1-6} sustituido con un $NR_{9a}R_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$; alquiloxi C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; R_{14} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ; $-C(=O)-R_{14}$;

15 alquilcarbonil C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-Si(CH_3)_3$; $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$;

alquilo C_{1-6} sustituido con un $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} en donde $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;

20 alquilo C_{1-6} sustituido con un $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$;

alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} en donde $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;

alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NH-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$;

mono- o polihaloalquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

25 R_{11} es ciano; $-NR_{10a}R_{10b}$; alquiloxi C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$; $-NR_{13}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-NR_{13}-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$; alquilcarboniloxi C_{1-6} ; $-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$; $-O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$; $-COOH$,

$-P(=O)(OH)_2$; o $-P(=O)(O-alquilo C_{1-4})_2$;

R_{12} es $-NR_{9a}R_{9b}$, alquiloxi C_{1-6} o ciano;

30 R_{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_{14} es un cicloalquilo C_{3-8} ; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano,

hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};

x₁ es CR_{5a} o N;

x₂ es CR_{5b} o N;

x₃ es CR_{5c} o N;

- 5 cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo, alquiloxi C₁₋₄ e hidroxilo;

R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};

15 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃;

alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un R₁₂;

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

Los compuestos de fórmula (I') pueden usarse para preparar compuestos de fórmula (I).

- 20 La presente invención también afecta a métodos para preparar la preparación de compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

25 Los compuestos de la presente invención se encontraron para inhibir ROS1, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, de cáncer, en particular cáncer de pulmón no microcítico (específicamente adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mieloide crónica, y similares. Los compuestos de la presente invención también pueden tener utilidad en anticoncepción masculina.

30 En vista de las propiedades farmacológicas mencionadas anteriormente de los compuestos de Fórmula (I), (I') y N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para su uso como un medicamento.

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

35 La presente invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), (I') y sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la producción de un medicamento para la inhibición de ROS1, para el tratamiento la prevención del cáncer.

40 La presente invención se describirá más detalladamente más adelante. En los siguientes fragmentos, se definen más detalladamente aspectos diferentes de la invención. Cada aspecto definido de esta forma puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica señalada como preferida o beneficiosa puede combinarse con cualquier otra característica o características señaladas como preferidas o beneficiosas.

Descripción detallada

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

- 45 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula (por ejemplo, fórmula (I) o (I')), su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los demás casos.

50 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, se pretende que indique que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no

se exceda la valencia normal y que la sustitución genere un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente resistente para superar un proceso de aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en forma de un agente terapéutico.

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

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

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

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

15 La expresión 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₄' o 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se ha definido en el presente documento en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₄' o 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₆' puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

20 La expresión "alquilo C₁₋₆", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número comprendido entre 1 y 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa en el presente documento un subíndice
25 después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Así, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por lo tanto incluye, tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros y similares.

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

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

40 La expresión "alquiloxi C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de Fórmula -OR^b en donde R^b es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitantes de alquiloxi adecuados incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-t-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

La expresión "alquiloxi C₁₋₄", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de Fórmula -OR^c en donde R^c es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiloxi C₁₋₄ adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

45 La expresión "alquilcarbonilo C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical

-C(=O)-alquilo C₁₋₆. La expresión "alquilcarbonilo C₁₋₄", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical alquilo -C(=O)-C₁₋₄.

50 La expresión "cicloalquilo C₃₋₈", sola o combinada, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de un cicloalquilo C₃₋₈ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

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

La expresión "alqueno C₂₋₄" o "alqueno C₂₋₆", como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un

grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono carbono, tal como, sin limitarse a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-propen-2-ilo, hexenilo y similares.

- 5 La expresión "alquinilo C₂₋₄" o "alquinilo C₂₋₆" como se usa en el presente documento como un grupo grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono carbono.

La expresión "cianoalquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano.

La expresión "hidroxialquenilo C₂₋₆" significa alquenilo C₂₋₆ sustituido con un hidroxilo.

La expresión "hidroxialquinilo C₂₋₆" significa alquinilo C₂₋₆ sustituido con un hidroxilo.

- 10 En particular, los heterociclos saturados de 4, 5 o 6 miembros (por ejemplo en la definición de R₁₄), contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular 1 o 2 heteroátomos, en particular seleccionados entre O y N.

Ejemplos de heterociclos saturados de 4, 5 o 6 miembros incluyen, pero sin limitarse a, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofurano y similares.

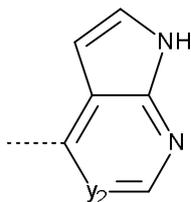
- 15 Ejemplos de heterociclos aromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo en la definición del anillo A), incluyen, pero sin limitarse a, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo y similares.

Ejemplos de heterociclos parcialmente saturados de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo en la definición del anillo A), incluye, pero sin limitarse a, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo y similares. En una realización particular, el 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo se une con su átomo de nitrógeno a la variable Y.

- 20 Ejemplos de heterociclos saturados de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo en la definición del anillo A), incluyen, pero sin limitarse a, piperidinilo y similares. En una realización particular, el piperidinilo se une con su átomo de nitrógeno al anillo de pirazolilo.

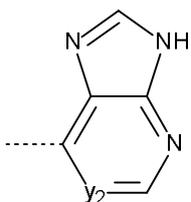
En el caso en el que R_{7a} se toma junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH-, se

- 25 pretende que la CH en posición alfa $\overset{\alpha}{\text{—CH=CH—NH—}}$ se una al átomo de carbono en la posición de y1 como claramente se muestran a continuación:



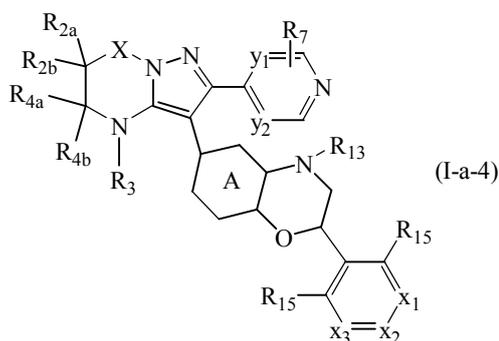
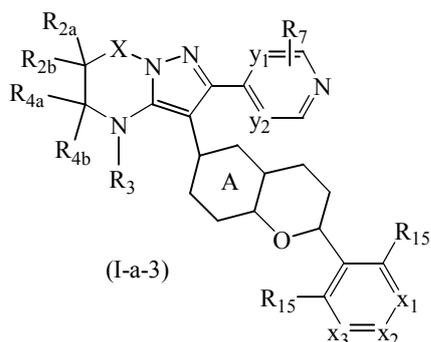
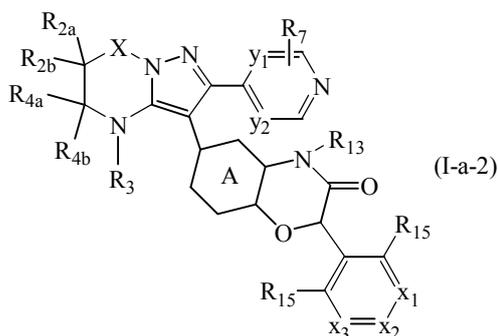
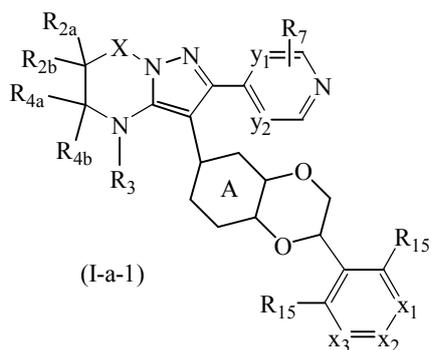
En el caso en el que R_{7a} se toma junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -N=CH-NH-, se

- 30 pretende que el nitrógeno en posición alfa $\overset{\alpha}{\text{—N=CH—NH—}}$ se una al átomo de carbono en la posición de y1 como claramente se muestran a continuación:



En el caso de que Z sea -CH₂-C≡C-, se pretende que el grupo CH₂ se una a la variable Y.

Estará claro que cuando un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z se toma junto con el sustituyente R₆ de Z, se forman los compuestos de fórmula (I-a-1), (I-a-2), (I-a-3) e (I-a-4):



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

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

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

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

- 15 La expresión "compuestos de la invención", como se usa en el presente documento, se pretende que incluya los compuestos de Fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

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

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

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

Los términos "estereoisómeros" y las expresiones "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente y a continuación en el presente documento se usan indistintamente.

- 30 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un

estereoisómeros puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

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

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

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

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

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

Algunos de los compuestos de Fórmula (I) o (I') también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas, en la medida que puedan existir, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

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

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

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

45 Los compuestos de Fórmula (I), (I'), N-óxidos y los solvatos de estos que contengan un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal no tóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre tratándola con ácido.

55 El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) o (I') sean capaces de formar, así como N-óxidos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

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

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de Fórmula (I) o (I'), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radioetiquetados de Fórmula (I) o (I') pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado entre el grupo de ^2H , ^3C , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{79}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radiactivo se selecciona a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferentemente, el isótopo radiactivo es ^2H .

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

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

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

y_1 es CR_{7a} o N;

y_2 es CH;

R_{7a} es hidrógeno;

R_7 es hidrógeno, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, halo o ciano;

o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$;

X es $-\text{CR}_1\text{R}_{1a}-$;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_{1a} es hidrógeno;

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

R_{2b} es hidrógeno; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$ o $=\text{O}$;

R_{2c} es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; o

alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;

R_{4a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;

R_{4b} es hidrógeno; o

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=\text{O}$;

Y es $-\text{O}-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;

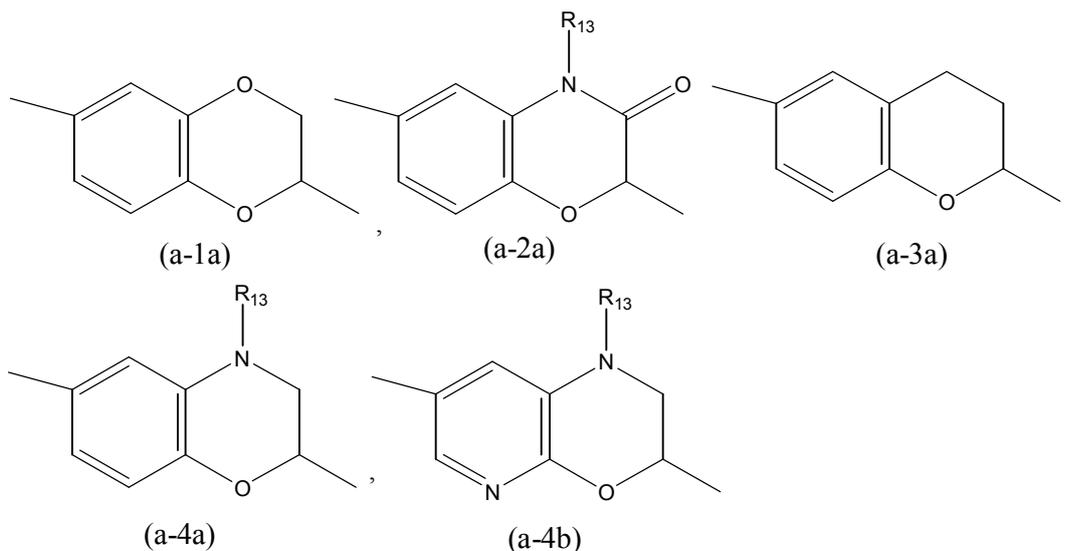
Z es $-\text{CHR}_6-$ o $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$;

R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

5 El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; ciano; o halo;

o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b):



10

R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₄;

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo;

15 R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;

R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;

R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R₁₄ es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C₁₋₄;

x₁ es CR_{5a} o N;

x₂ es CR_{5b};

x₃ es CR_{5c} o N;

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,

25 y alquiloxi C₁₋₄;

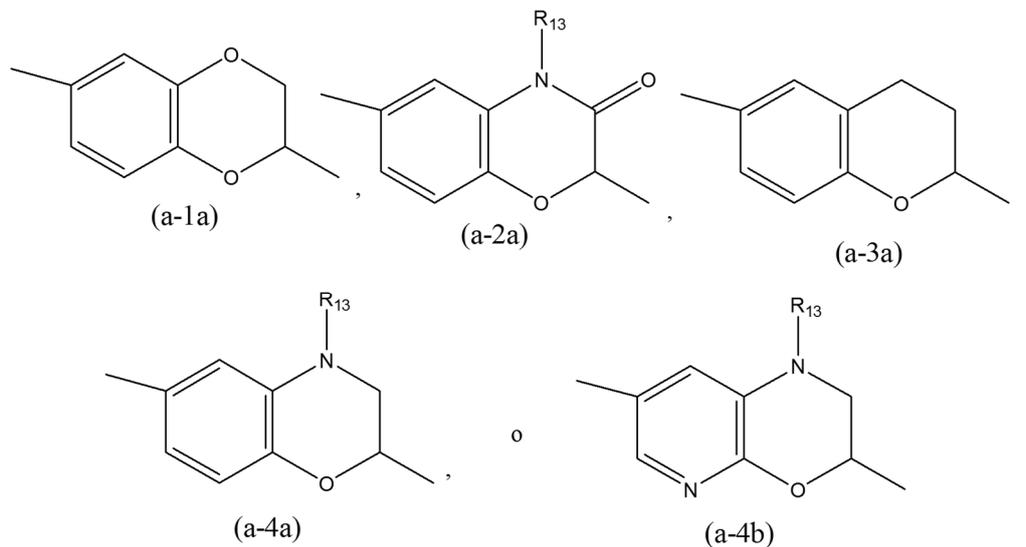
R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; y alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆;

30 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;

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

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones en donde los bicíclidos de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) se limitan a los bicíclidos de fórmula

(a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) y (a-4b) que tienen las estructuras siguientes:



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

- 10 y_1 es CR_{7a} o N;
 y_2 es CH;
 R_{7a} es hidrógeno;
 R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-CH_2OH$, halo o ciano;
 o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-CH=CH-NH-$;
- 15 X es $-CR_1R_{1a-}$;
 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R_{1a} es hidrógeno;
 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NR_{9a}R_{9b}$;
- 20 R_{2b} es hidrógeno; o
 R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ o $=O$;
 R_{2c} es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;
 R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 25 alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; o
 alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;
 R_{4a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;
 R_{4b} es hidrógeno; o

- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- Y es -O- o -C(=O)-;
- Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;
- 5 R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};
- El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; ciano; o halo;
- 10 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₄;
- R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo;
- R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;
- 15 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;
- R₁₄ es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C₁₋₄;
- x₁ es CR_{5a} o N;
- 20 x₂ es CR_{5b};
- x₃ es CR_{5c} o N;
- cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo, y alquiloxi C₁₋₄;
- 25 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; y alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆;
- R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- 30 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde
- y₁ es CR_{7a} o N;
- y₂ es CH;
- 35 R_{7a} es hidrógeno;
- R₇ es hidrógeno;
- X es -CR₁R_{1a}- o un enlace covalente;
- R₁ es hidrógeno;
- 40 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};
- R_{2a} es hidrógeno;
- R_{2b} es hidrógeno;

- R₃ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo;
- R_{4a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁;
- R_{4b} es hidrógeno; o
- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- 5 Y es -O-;
- Z es -CHR₆₋;
- R₆ es hidrógeno;
- El anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- 10 cada R₈ es independientemente hidrógeno; ciano; o halo;
- R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; o alquilo C₁₋₄;
- R_{10a} y R_{10b} cada uno representan hidrógeno;
- R₁₁ es -NR_{10a}R_{10b};
- x₁ es CR_{5a}; x₂ es CR_{5b}; x₃ es CR_{5c};
- 15 cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;
- R_{5a} y R_{5c} cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; ciano; halo; y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- R_{5b} es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
- y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde alquilo C₁₋₆ se limita a alquilo C₁₋₄.
- En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde
- 25 y₁ es CH; y₂ es CH; R₇ es hidrógeno; X es un enlace covalente; R_{2a} es hidrógeno; R_{2b} es hidrógeno;
- R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo;
- R_{4a} es hidrógeno; R_{4b} es hidrógeno;
- Y es -O-;
- Z es -CHR₆₋; R₆ es hidrógeno;
- 30 El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente R₈;
- cada R₈ es independientemente hidrógeno o halo;
- x₁ es CH; x₂ es CR_{5b}; x₃ es CH;
- cada R₁₅ es hidrógeno;
- R_{5b} es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 35 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:
- 40 (i) y₁ es CR_{7a} o N;

- (ii) y_2 es CH;
 - (iii) R_{7a} es hidrógeno;
 - (iv) R_7 es hidrógeno;
 - (v) X es $-CR_1R_{1a}-$ o un enlace covalente;
- 5
- (vi) R_1 es hidrógeno;
 - (vii) R_{1a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$; o $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$;
 - (viii) R_{2a} es hidrógeno; R_{2b} es hidrógeno;
 - (ix) R_3 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo;
- 10
- (x) R_{4a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;
 - R_{4b} es hidrógeno; o
 - R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=O$;
- 15
- (xi) El anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;
 - (xii) cada R_8 es independientemente hidrógeno; ciano; o halo;
 - (xiii) R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; o alquilo C_{1-4} ;
 - (xiv) R_{10a} y R_{10b} cada uno representan hidrógeno;
- 20
- (xv) R_{11} es $-NR_{10a}R_{10b}$;
 - (xvi) Y es $-O-$;
 - (xvii) Z es $-CHR_6-$;
 - (xviii) R_6 es hidrógeno;
 - (xix) x_1 es CR_{5a} ; x_2 es CR_{5b} ; x_3 es CR_{5c} ;
- 25
- (xx) cada R_{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;
 - (xxi) R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; ciano; halo; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
 - (xxii) R_{5b} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} .
- 30
- Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:
- (i) y_1 es CH;
 - (ii) y_2 es CH;
- 35
- (iii) R_7 es hidrógeno;
 - (iv) X es un enlace covalente;
 - (v) R_{2a} es hidrógeno; R_{2b} es hidrógeno;
 - (vi) R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo;
 - (vii) R_{4a} es hidrógeno; R_{4b} es hidrógeno;
- 40
- (viii) El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente R_8 ;

(ix) cada R_8 es independientemente hidrógeno o halo;

(x) Y es $-O-$;

(xi) Z es $-CHR_6-$;

(xii) R_6 es hidrógeno;

5 (xiii) x_1 es CH; x_2 es CR_{5b} ; x_3 es CH;

(xiv) cada R_{15} es hidrógeno;

(xv) R_{5b} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} .

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4a} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4a} es hidrógeno cuando R_1 y R_{1a} sean distintos de hidrógeno; o R_1 y R_{1a} son hidrógeno cuando R_{4a} es otra distintas hidrógeno.

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

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

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; o

un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4).

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, en particular fenilo o heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

30 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; alquilo C_{1-4} o halo.

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, en particular fenilo o heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo.

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 .

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno.

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

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de

adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo.

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

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; o

10 un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b).

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Z es $-CHR_6-$ e Y es O.

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_8 es distinto de alquilo C_{1-4} .

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; o

25 un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); y

Y es $-O-$.

30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde cuando el anillo A junto con Y-Z forman un biciclo, este biciclo es de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); en particular (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a), (a-4b).

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{14} es un heterociclo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} y $NR_{9a}R_{9b}$; en particular en donde R_{14} es un heterociclo saturado de 5 miembros que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo o alquilo C_{1-4} .

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{14} es un heterociclo saturado de 5 miembros seleccionado entre 1-pirolidinilo, 1,3-dioxolan-4-ilo,

45 5-oxazolidinilo, 3-oxetanilo y tetrahidro-2-furanilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} y $NR_{9a}R_{9b}$; en particular en donde R_{14} es un heterociclo saturado de 5 miembros seleccionado entre 1-pirolidinilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 5-oxazolidinilo, 3-oxetanilo y tetrahidro-2-furanilo, cada uno sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C_{1-4} .

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{1a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$.

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

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NR_{9a}R_{9b}$, ciano y alquilo C_{1-4} ;

R_{2b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o

- 5 R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; alquilo C_{1-4} ; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} .

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-; y en donde R_8 es distinto de alquilo C_{1-4} .

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde X es $-\text{CR}_1\text{R}_{1a}$; en particular CH_2 .

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

30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_1 y R_{1a} son hidrógeno.

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde $-\text{Y}-\text{Z}-$ es $-\text{O}-\text{CH}_2-$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Z es CHR_6 , en particular CH_2 .

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos, en particular un grupo hidroxilo.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno.

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=\text{O}$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x_1 y x_3 son CH; y x_2 es CR_{5b} .

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} .

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} .

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y a los solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; y alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} grupos está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{15} es hidrógeno.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{15} es hidrógeno o F, en particular F.

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

R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, metilo, $-CH_2OH$, halo o ciano.

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

R_{7a} es hidrógeno;

R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-CH_2OH$, halo o ciano; en particular R_7 es hidrógeno.

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciano; o halo;

Y es $-O-$; Z es $-CH_2-$; R_{15} es H; x_1 y x_3 son CH; x_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es isopropilo.

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

y_1 y y_2 son CH; R_7 es H; X es un enlace covalente; R_{2a} y R_{2b} son H;

R_{4a} y R_{4b} son H;

el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

50 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciano; o halo;

Y es -O-; Z is -CH₂-; R₁₅ es H; x₁ y x₃ son CH; x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

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

5 y₁ e y₂ son CH; R₇ es H; X es un enlace covalente; R_{2a} y R_{2b} son H;

R_{4a} y R_{4b} son H; el anillo A es fenilo;

Y es -O-; Z is -CH₂-; R₁₅ es H; x₁ y x₃ son CH; x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x₁ y x₃ son CH; x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde y₁ e y₂ son CH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R₈ es hidrógeno.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R₈ no se toma junto con el sustituyente R₆ de Z para formar un biciclo.

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

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

Cuando fuera posible, cualquier interesante para los compuestos de fórmula (I) como se enumeran anteriormente en el presente documento, también se mantiene para los compuestos de fórmula (I').

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

y₁ es CR_{7a} o N;

y₂ es CH o N;

R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

35 R₇ es hidrógeno, -NH₂, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), metilo, -CH₂OH, halo o ciano;

o cuando y₁ representa CR_{7a}, este R_{7a} puede tomarse junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH- o -N=CH-NH-;

X es -CR_{1a}-;

40 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; o

alquil C₁₋₆-O-carbonil-;

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo carbonilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NR_{9a}R_{9b}, ciano y alquiloxi C₁₋₄;

45 R_{4a} es hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆;

- alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un -NR_{10a}R_{10b}; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆;
- hidroxialquenilo C₂₋₆; hidroxialquinilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquenilo C₂₋₆;
- 5 alquiloxi C₁₋₆alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquinilo C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR₁₀R_{10b}; -alquil C₁₋₆-C(R₁₃)=N-O-R₁₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; alquienil C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; alquienil C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;
- R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o
- R_{4a} y R_{4b} forman juntos =O, en el caso en el que R₃ sea hidrógeno;
- 10 Y es -O- o -C(=O)-;
- Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;
- R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};
- 15 El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; o halo;
- R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;
- 20 alquilcarbonil C₁₋₄-; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino;
- R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;
- 25 alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; -(C=O)-R₁₄;
- alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -Si(CH₃)₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 30 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;
- 35 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; -NR₁₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -NR₁₃-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH,
- 40 -P(=O)(OH)₂; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;
- R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₄ es un cicloalquilo C₃₋₈; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano,
- 45

hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};

x₁ es CR_{5a} o N;

x₂ es CR_{5b} o N;

x₃ es CR_{5c} o N;

- 5 cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo, alquiloxi C₁₋₄ e hidroxilo;

R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};

15 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃;

alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un R₁₂;

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

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

y₁ es CH; y₂ es CH;

R₇ es hidrógeno;

X es -CR_{1a}-;

R_{1a} es hidrógeno; -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;

25 R_{2a} es hidrógeno;

R_{4a} es hidrógeno; halo; alquil C₁₋₆; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;

R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o

R_{4a} y R_{4b} forman juntos =O, en el caso en el que R₃ sea hidrógeno;

Y es -O-; Z es -CHR₆-; R₆ es hidrógeno;

30 El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R₈ es independientemente hidrógeno; o halo;

R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; o alquilo C₁₋₄;

x₁ es CR_{5a}; x₂ es CR_{5b}; x₃ es CR_{5c};

cada R₁₅ es hidrógeno;

35 R_{5a} y R_{5c} son hidrógeno; R_{5b} es alquilo C₁₋₆;

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

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

(i) y₁ es CH;

(ii) y₂ es CH;

- (iii) R₇ es hidrógeno;
- (iv) X es -CR_{1a}-;
- (v) R_{1a} es hidrógeno; -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- (vi) R_{2a} es hidrógeno;
- 5 (vii) R_{4a} es hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o
- R_{4a} y R_{4b} forman juntos =O, en el caso en el que R₃ sea hidrógeno;
- (viii) El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- (ix) cada R₈ es independientemente hidrógeno; o halo;
- 10 (x) R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; o alquilo C₁₋₄;
- (xi) Y es -O-;
- (xii) Z es -CHR₆-;
- (xiii) R₆ es hidrógeno;
- (xiv) x₁ es CR_{5a}; x₂ es CR_{5b}; x₃ es CR_{5c};
- 15 (xv) cada R₁₅ es hidrógeno;
- (xvi) R_{5a} y R_{5c} son hidrógeno;
- (xvii) R_{5b} es alquilo C₁₋₆.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I') y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o R_{4a} y R_{4b} juntos forman =O, en el caso de que R₃ sea hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I') y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I') y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4a} y R_{4b} juntos forman =O, y R₃ es H.

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

R_{2a} es hidrógeno;

R_{4a} es hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆;

R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o

R_{4a} y R_{4b} forman juntos =O, en el caso en el que R₃ sea hidrógeno.

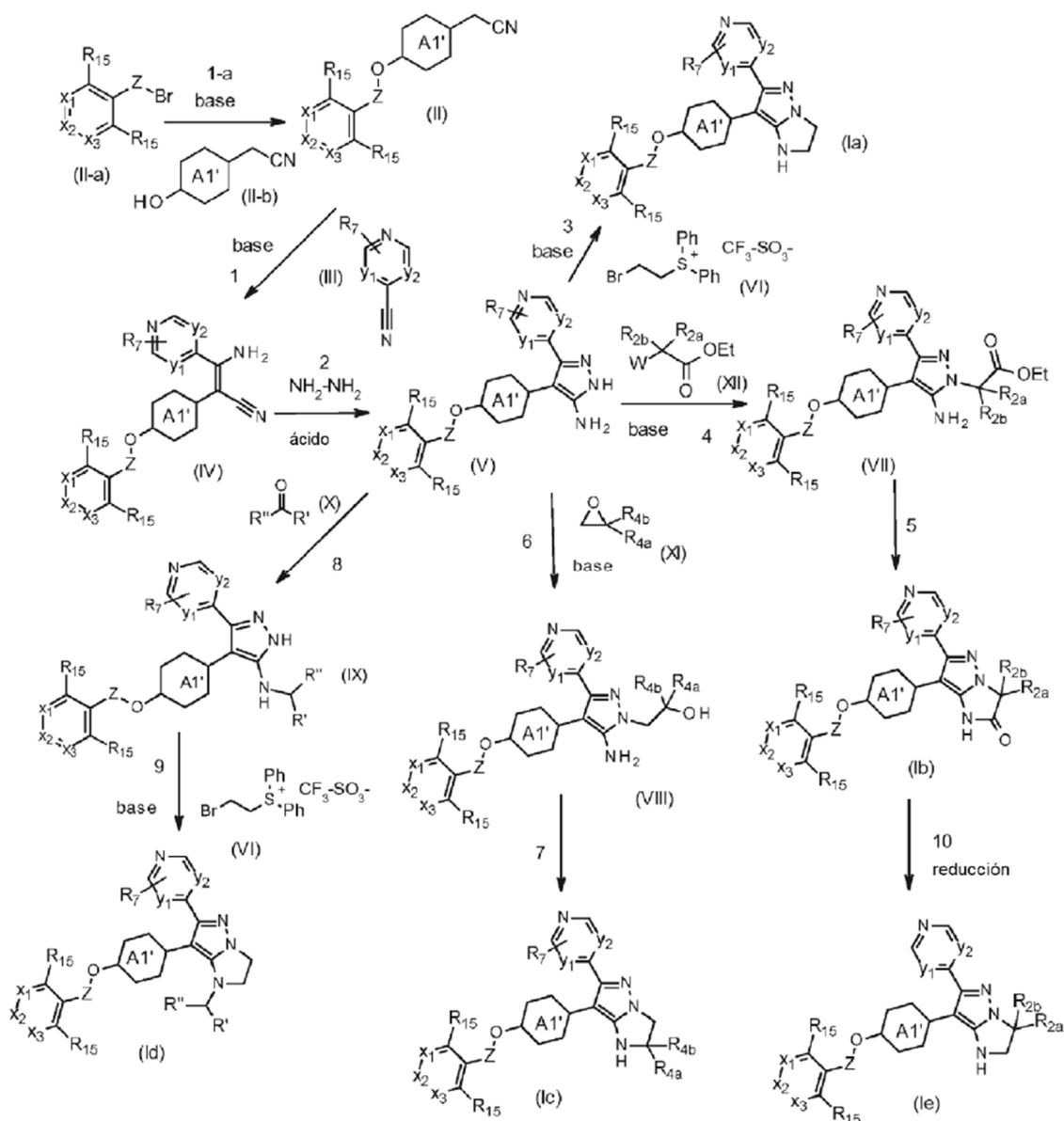
35 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I') como se ha definido en los esquemas de reacción generales.

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

Métodos para la Preparación de Compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (I')

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

- La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) e (I') se describe más adelante y en los ejemplos específicos, y generalmente estos se preparan a partir de materiales de partida que están comercializados o se preparan mediante procesos sintéticos estándar utilizados comúnmente por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de ningún modo.
- 5 Como alternativa, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos, tal como se describe en los esquemas generales a continuación, combinados con procesos sintéticos estándar utilizados comúnmente por los expertos en el campo de la química orgánica.
- 10 El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desea que estén presentes en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual.
- 15 El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, *tal como, por ejemplo, en una atmósfera de N₂ gaseoso*, por ejemplo, cuando se use NaH en la reacción.
- Será evidente para el experto que puede que sea necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento posterior de la reacción (esto se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el producto o los productos de una reacción química tal como, por ejemplo, la desactivación, cromatografía en columna, extracción).
- 20 El experto comprenderá que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones se puede utilizar el calentamiento por microondas en lugar del calentamiento convencional para reducir el tiempo de reacción global.
- El experto comprenderá que los intermedios y compuestos finales que se muestran en los siguientes esquemas pueden funcionalizarse posteriormente de acuerdo con métodos muy conocidos por el experto en la técnica.
- 25 Todas las variables se definen tal como se ha mencionado anteriormente en la presente a menos que se indique lo contrario o que sea obvio a partir del contexto.
- 1) Esquema 1 :
- En general, los compuestos de fórmula (Ia-Ie) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 1. En el esquema 1 se aplican las siguientes definiciones:
- 30 El anillo A1' es fenilo sustituido opcionalmente o un heterocíclico aromático de 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, pero R₈ no se cogen junto con el sustituyente R₆ de Z (no forma un anillo bicíclico);
- R' y R'' son grupos funcionales dentro de los límites del alcance;
- Et significa etilo y Ph significa fenilo;
- 35 y las otras variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



1a: En presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_3CN .

5 1: un intermedio de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (III) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2-metil-2-butóxido de potasio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano (THF), que da como resultado un intermedio de fórmula (IV).

2: un intermedio de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar con monohidrato de hidrazina en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético (AcOH) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etanol (EtOH), que da como resultado un intermedio de fórmula (V).

10 3: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un reactivo de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropiletilamina (DIPEA) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), que da como resultado en un compuesto de fórmula (Ia).

15 4: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XII), en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo yoduro, bromuro, cloruro o tosilato, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (VII).

5: un intermedio de fórmula (VII) puede hacerse reaccionar con una base adecuada, tal como por ejemplo KOH, en presencia de un disolvente o mezcla disolvente adecuada, tal como por ejemplo EtOH y agua. El intermedio

resultante puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ib) por reacción con reactivos de acoplamiento de péptido adecuados, tal como por ejemplo 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI), una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina (Et₃N), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF).

5 6: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XI), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado en un intermedio de fórmula (VIII).

10 7: un intermedio de fórmula (VIII) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ic) por reacción con metanosulfonilcloruro en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Et₃N, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH₃CN.

8: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (X), en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano(DCE), que da como resultado un intermedio de fórmula (IX).

15 9: un intermedio de fórmula (IX), puede convertirse en un compuesto de fórmula (Id) por una reacción con un reactivo de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo DIPEA y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF.

10: un compuesto de fórmula (Ib) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ie) por una reacción con LiAlH₄ en presencia de a disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF.

2) Esquema 2 : segunda vía de compuestos finales (I) :

20 Los compuestos de fórmula (Ia-a), (Ic-a) e (Ib-a) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2.

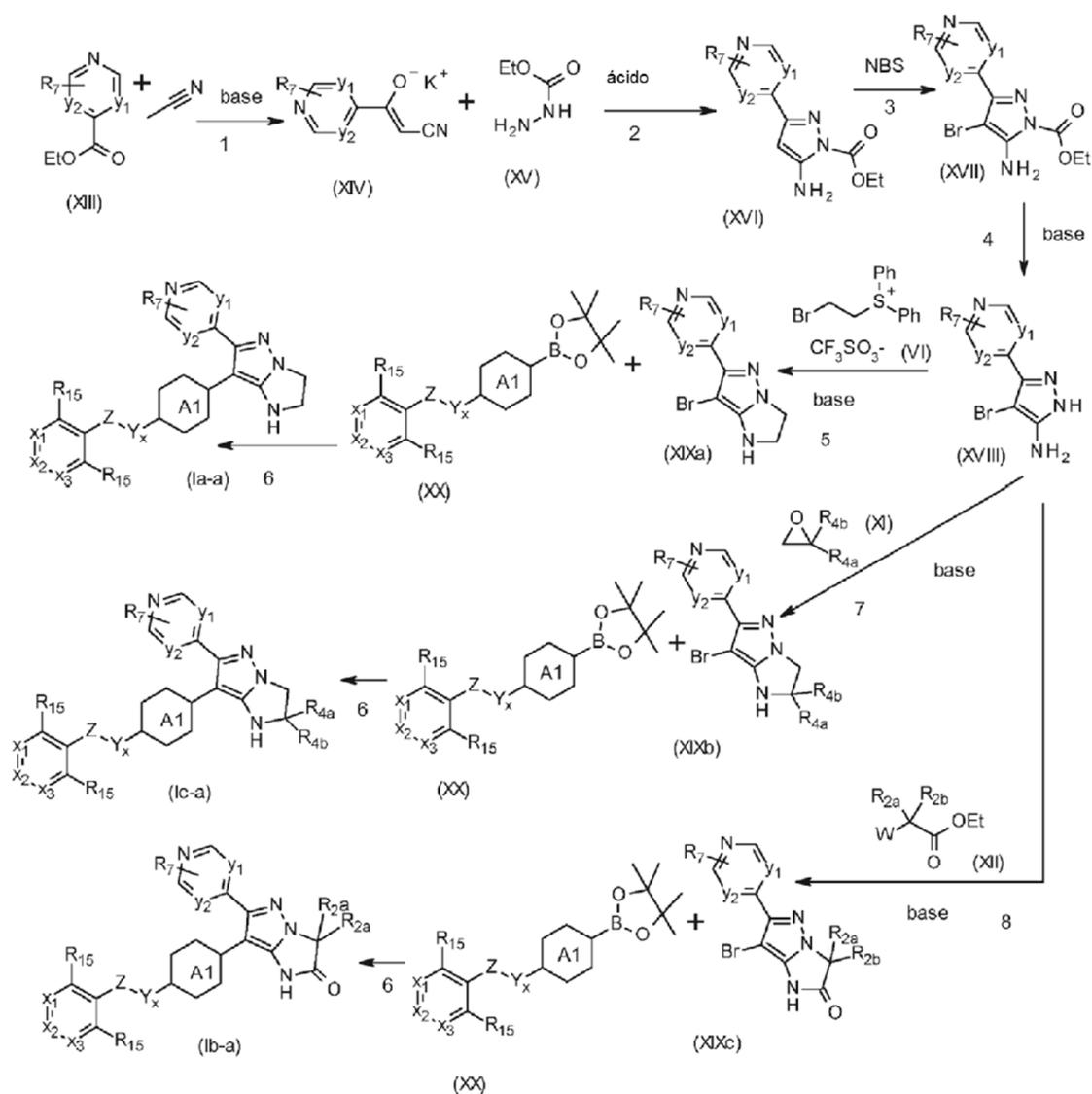
En el esquema 2 se aplican las siguientes definiciones:

25 Y_x se define como O, y el anillo A1 es fenilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

o un sustituyente R₈ del anillo A1 en un átomo adyacente tal átomo que porta el sustituyente Y_x-Z se toma junto con el sustituyente R₆ de Z para formar un anillo bicíclico;

y todas las otras variables en el Esquema 2 se definen como se han mencionado anteriormente.



1: un intermedio de fórmula (XIII) puede hacerse reaccionar con CH₃CN en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2-metil-2-butóxido de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XIV).

5 2: un intermedio de fórmula (XIV) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XV) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH, que da como resultado un intermedio de fórmula (XVI).

3: un intermedio de fórmula (XVI) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XVII) por una reacción con *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCM.

10 4: un intermedio de fórmula (XVII) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XVIII) por una reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo Et₃N, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol (MeOH).

15 5: un intermedio de fórmula (XVIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo DIPEA, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XIXa).

20 6: un intermedio de fórmula (XIXa), (XIXb) o (XIXc) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XX) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd₂dba₃, un ligando adecuado, tal como por ejemplo tris(1,1-dimetil-etil)-fosfina, tetrafluoroborato(1-) (1:1) (también tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio) (P(*t*Bu)₃.HBF₄), una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄), y un disolvente disolvente adecuado o mezcla de disolvente, tal como por ejemplo dioxano y agua, dando como resultado en un compuesto de fórmula (Ia-

a), (Ic-a) o (Ib-a) respectivamente.

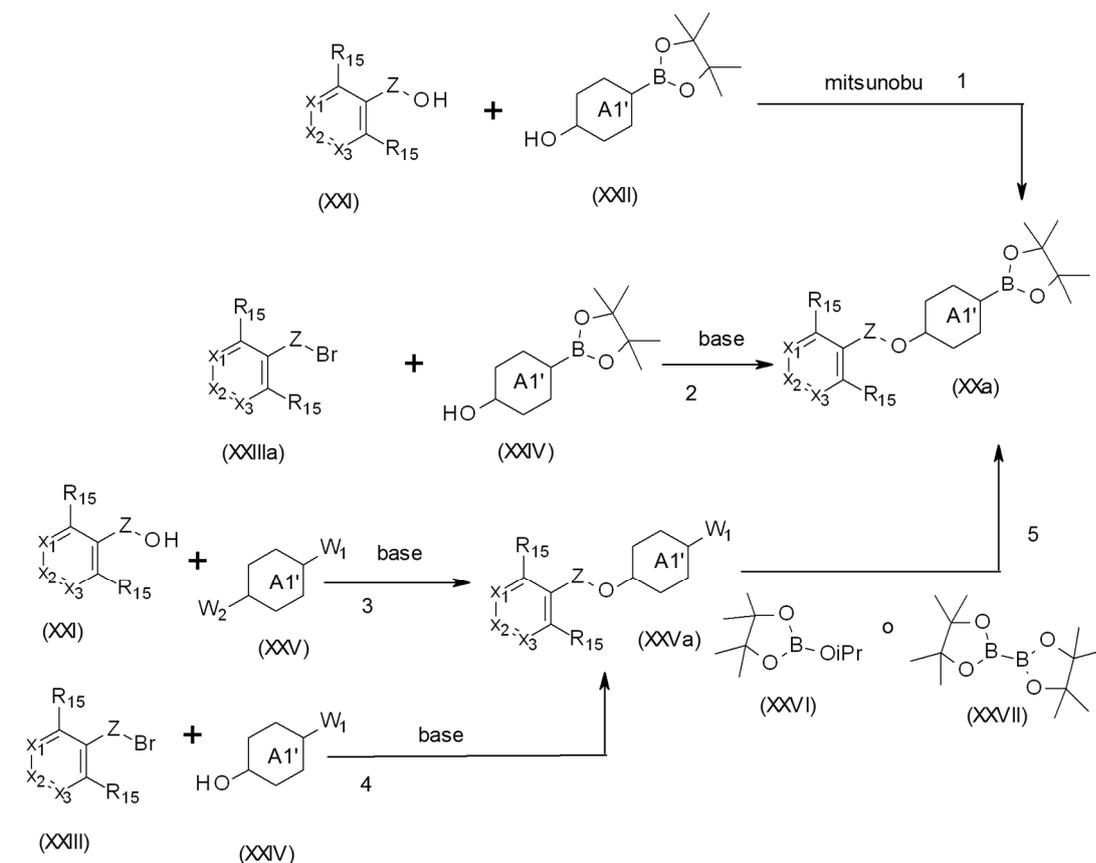
7: un intermedio de fórmula (XVIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XI), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF. El intermedio resultante puede convertirse en un intermedio de fórmula (XIXb) por una reacción con metanosulfonilcloruro en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Et_3N y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_3CN .

8: un intermedio de fórmula (XVIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XII), en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo yoduro, bromuro, cloruro o tosilato, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF.

10 El intermedio resultante puede hacerse reaccionar con una base adecuada, tal como por ejemplo KOH, en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolvente, tal como por ejemplo etanol (EtOH) y agua. El intermedio resultante puede convertirse en un compuesto de fórmula (XIXc) por reacción con reactivo de acoplamiento de péptido adecuados, tal como por ejemplo 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI), una base adecuada, tal como por ejemplo Et_3N y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF.

15 3) Esquema 2a: intermedio ($Y_x = O$)

Los intermedios de fórmula (XX) en donde Y_x es O y el anillo A1 está limitado a A1' (sin biciclos formados), en la presente denominados como intermedios de fórmula (XXa) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2a, en donde todas las variables son como se han definido anteriormente.



20 1: un intermedio de fórmula (XXI) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXII) en presencia de trifenilfosfina (PPh_3), un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como por ejemplo DBAD y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano (DCM) o THF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXa).

25 2: un intermedio de fórmula (XXIIIa) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXIV) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 o Ag_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_3CN o DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXa)

3: un intermedio de fórmula (XXI) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXV), en donde W_1 representa un halógeno adecuado, tal como por ejemplo yoduro o bromuro, y en donde W_2 representa un grupo

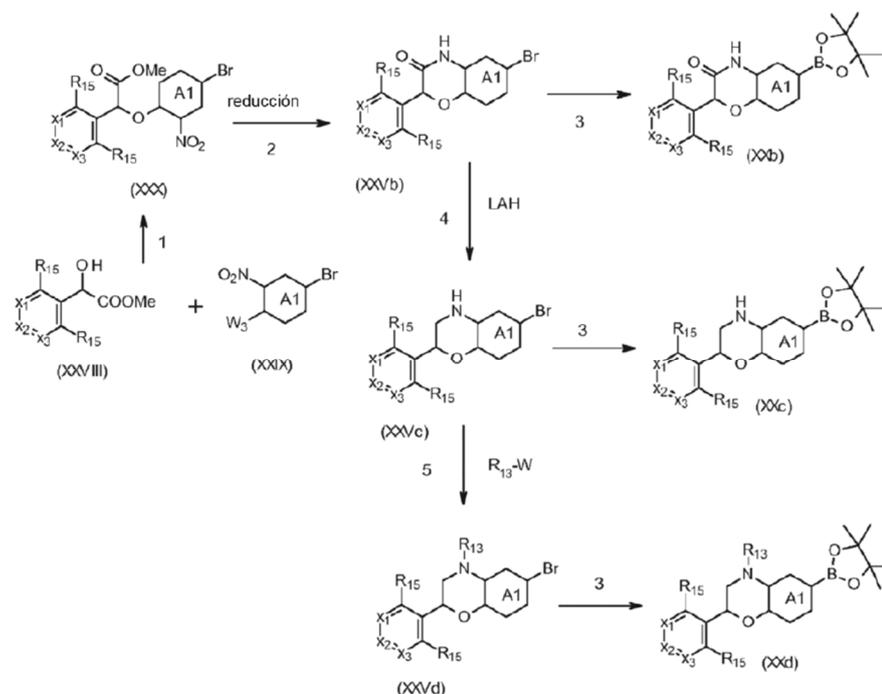
saliente adecuado, tal como por ejemplo cloruro, fluoruro o bromuro, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio (NaH) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXVa).

4: un intermedio de fórmula (XXIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXIV), en donde W1 representa un halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, yodo o bromo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o Ag₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, CH₃CN o DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXVa).

5: un intermedio de fórmula (XXVa) puede hacerse reaccionar con intermedios de fórmula (XXVI) o (XXVII) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *n*BuLi o acetato de potasio (AcOK) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o dioxano, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXa).

4) Esquema 2b : intermedio (biciclo)

Los intermedios de fórmula (XX), en donde Y_x-Z forma un biciclo con el anillo A1 como se muestra en los intermedios de fórmula (XXb), (XXc), (XXd), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2b-1. En el esquema 2b-1, todas las variables son como se han definido anteriormente:



1: un intermedio de fórmula (XXVIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXIX), en donde W₃ representa un hidroxilo, en presencia de trifenilfosfina (PPh₃), un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como por ejemplo azodicarboxilato de di-terc-butilo (DBAD) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXX).

20 También puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXVIII) con un intermedio de fórmula (XXIX), en donde W₃ representa un bromuro, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio (NaH) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXX).

2: un intermedio de fórmula (XXX) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XXVb) mediante reacción con Fe en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético (AcOH).

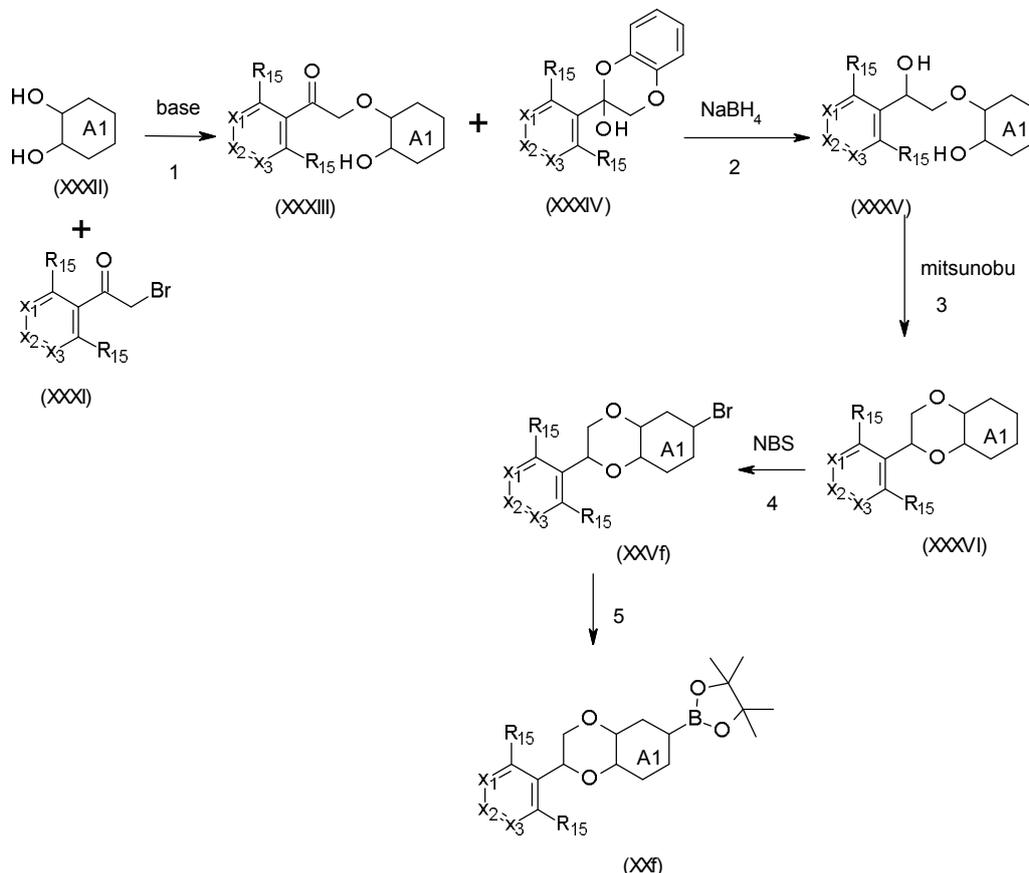
3: Un intermedio de fórmula (XXVb), (XXVc) o (XXVd) puede hacerse reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo AcOK, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino-*k*P)ferroceno]dicloropaladio (PdCl₂(dppf)) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano (DME) que da como resultado un intermedio de fórmula (XXb), (XXc) o (XXd) respectivamente.

4: un intermedio de fórmula (XXVb) puede reducirse un intermedio de fórmula (XXVc) mediante reacción con LAH en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF.

5: un intermedio de fórmula (XXVc) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula R₁₃-W, en donde W

representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yoduro, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXVd).

5 Los intermedios de fórmula (XX), en donde Y_x-Z forma un biciclo con el anillo A1, como se muestra en un intermedio de fórmula (XXf), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2b-2. En el esquema 2b-2, todas las variables son como se han definido anteriormente:



10 1: un intermedio de fórmula (XXXI) puede reaccionar con un intermedio de fórmula (XXXII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Et_3N y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo $iPrOH$, que da como resultado en una mezcla del intermedio de fórmula (XXXIII) y un intermedio de fórmula (XXXIV).

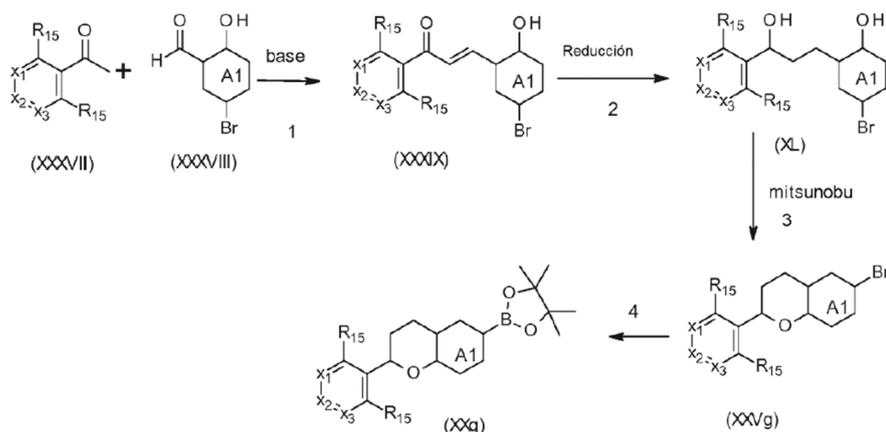
2: una mezcla del intermedio de fórmula (XXXIII) y un intermedio de fórmula (XXXIV) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XXXV) mediante reacción con $NaBH_4$ en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, THF y MeOH.

15 3: un intermedio de fórmula (XXXV) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XXXVI) mediante reacción con PPh_3 , un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM.

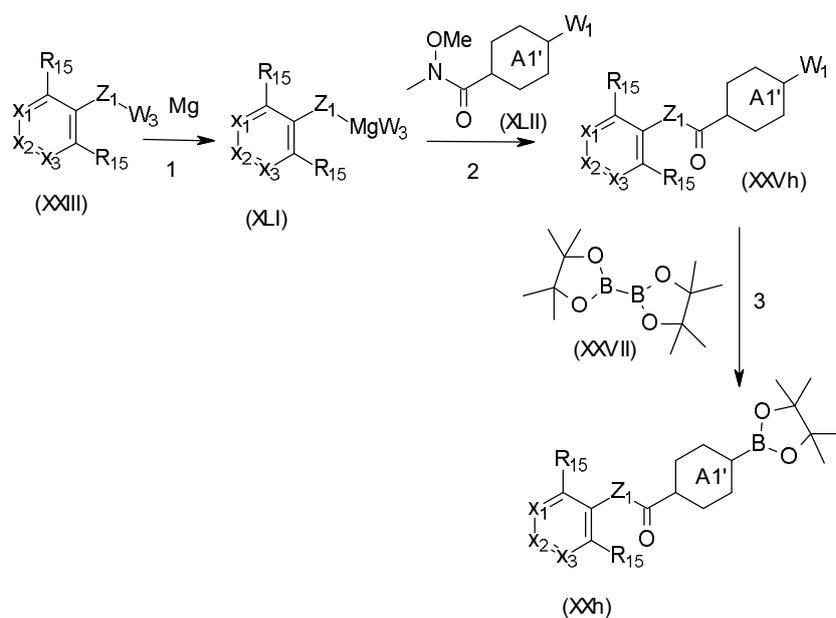
4: un intermedio de fórmula (XXXVI) puede hacerse reaccionar con NBS en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, AcOH, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXVf).

20 5: Un intermedio de fórmula (XXVf) puede hacerse reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, AcOK, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, $PdCl_2$ (dppf) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXf) respectivamente.

25 Los intermedios de fórmula (XX), en donde Y_x-Z forma un biciclo con el anillo A1, como se muestra en un intermedio de fórmula (XXg), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2b-3. En el esquema 2b-3, todas las variables son como se han definido anteriormente:



- 1: un intermedio de fórmula (XXXVII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXXVIII), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo KOH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH, que da como resultado en un intermedio de fórmula (XXXIX).
- 5 2: un intermedio de fórmula (XXXIX) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XL) mediante reacción con NaBH_4 en presencia de cloruro de indio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.
- 3: un intermedio de fórmula (XL) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XXXVg) mediante reacción con PPh_3 , un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM.
- 10 4: Un intermedio de fórmula (XXVg) puede hacerse reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, AcOK, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, PdCl_2 (dppf) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXg).
- 5) Esquema 2c : intermedios de fórmula (XXh) (Y es carbonilo)
- 15 Mediante la preparación de derivados de los intermedios de fórmula (XX), en donde la definición general de Y es carbonilo, denominados en la presente como fórmula (XXh), pueden prepararse más compuestos de fórmula (I) usando protocolos de reacción análogos a los descritos anteriormente o a continuación y/o protocolos de reacción conocidos por el experto en la materia.
- 20 Tal intermedio de fórmula (XXh) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2c, en donde el anillo A1' es fenilo sustituido opcionalmente o un heterociclo aromático de 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en donde Z_1 es $-\text{CHR}_6-$; en donde Me es metilo y en donde todas las demás variables son como se han definido anteriormente:



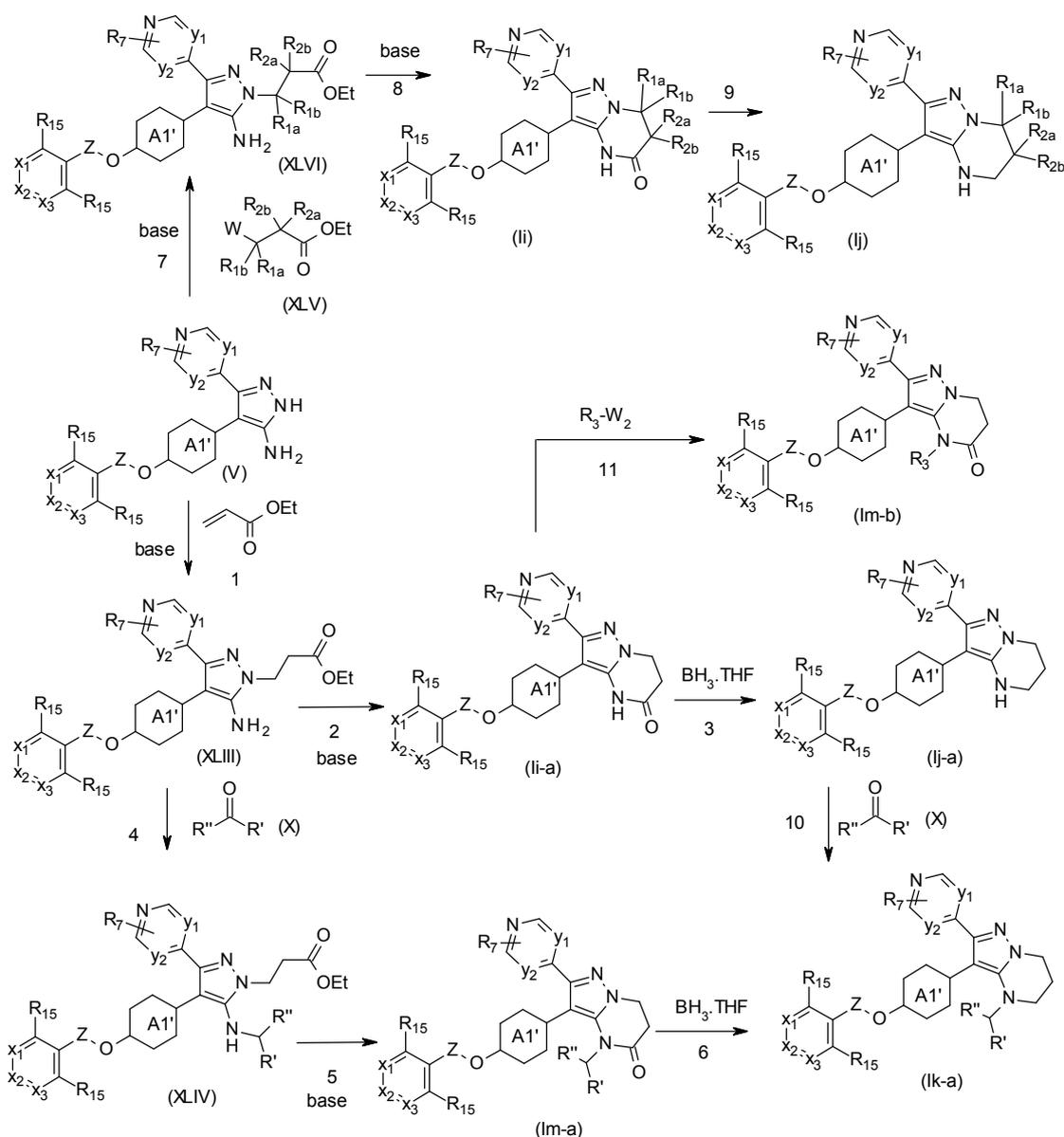
1: un intermedio de fórmula (XXIII) puede convertirse en un intermedio de fórmula (XLI) mediante reacción con magnesio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o éter de dietilo (Et_2O). Este tipo de reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dibromoetano.

5 2: un intermedio de fórmula (XLI) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metiltetrahidrofurano (metil-THF) o THF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXVh).

10 3: un intermedio de fórmula (XXVh) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXVII), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, acetato de potasio (AcOK) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, que da como resultado en un intermedio de fórmula (XXh).

6) Esquema 3:

Los compuestos de fórmula (Ii-Im) en donde el anillo A1 está limitada a A1' (no biciclos formados), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3, en donde todas las variables son como se han definido anteriormente.



1: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con acrilato de etilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo piridina, que da como resultado un intermedio de fórmula (XLIII).

5 2: un intermedio de fórmula (XLIII) puede convertirse en un compuesto de fórmula (II-a) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo MeOH.

3: un compuesto de fórmula (II-a) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ij-a) por una reacción con un complejo borano tetrahidrofurano ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF.

10 4: un intermedio de fórmula (XLIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (X), en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCE, que da como resultado un intermedio de fórmula (XLIV).

5: un intermedio de fórmula (XLIV) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Im-a) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo MeOH.

6: un compuesto de fórmula (Im-a) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ik-a) por una reacción con un complejo borano tetrahidrofurano ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF.

15 7: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLV), en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo yoduro, bromuro, cloruro o tosilato, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como

resultado un intermedio de fórmula (XLVI).

8: un intermedio de fórmula (XLVI) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ii) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo MeOH.

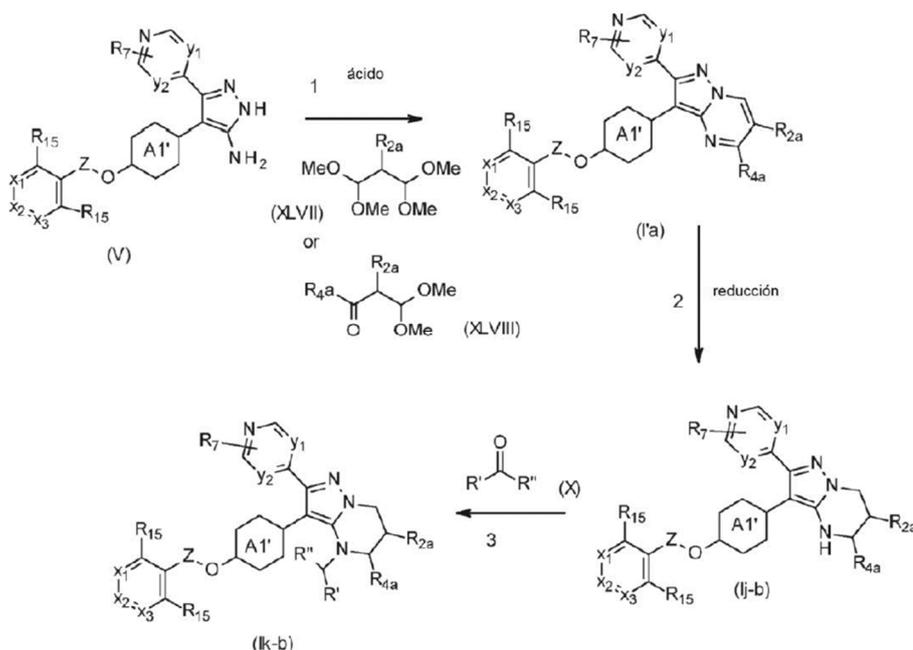
5 9: un compuesto de fórmula (Ii) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ij) por reacción con un complejo borano tetrahidrofurano ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF.

10: un compuesto de fórmula (Ij-a) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (X), en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCE, que da como resultado un compuesto de fórmula (Ik-a).

10 11: un compuesto de fórmula (Ii-a) puede hacerse reaccionar con un intermedio $\text{R}_3\text{-W}_2$, en donde W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Ag_2OH_2 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado un compuesto de fórmula (Im-b).

7) Esquema 3a:

15 Los compuestos de fórmula (Ij-b), (Ik-b) e (I'a) en donde el anillo A1 se limita a A1' y en donde todas las variables son como se han definido anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3a.



1: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVII) (Me es metilo) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo AcOH, que da como resultado un compuesto de fórmula (I'a) en donde R_{4a} es un hidrógeno.

20 Un intermedio de fórmula (V) también puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVIII) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo AcOH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH, que da como resultado un compuesto de fórmula (I'a).

25 2: un compuesto de fórmula (I'a) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ij-b) por una reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH_4 , en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH.

3: un compuesto de fórmula (Ij-b) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (X), en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCE o DCM, que da como resultado un compuesto de fórmula (Ik-b).

8) Esquema 3b : síntesis de compuestos (I'):

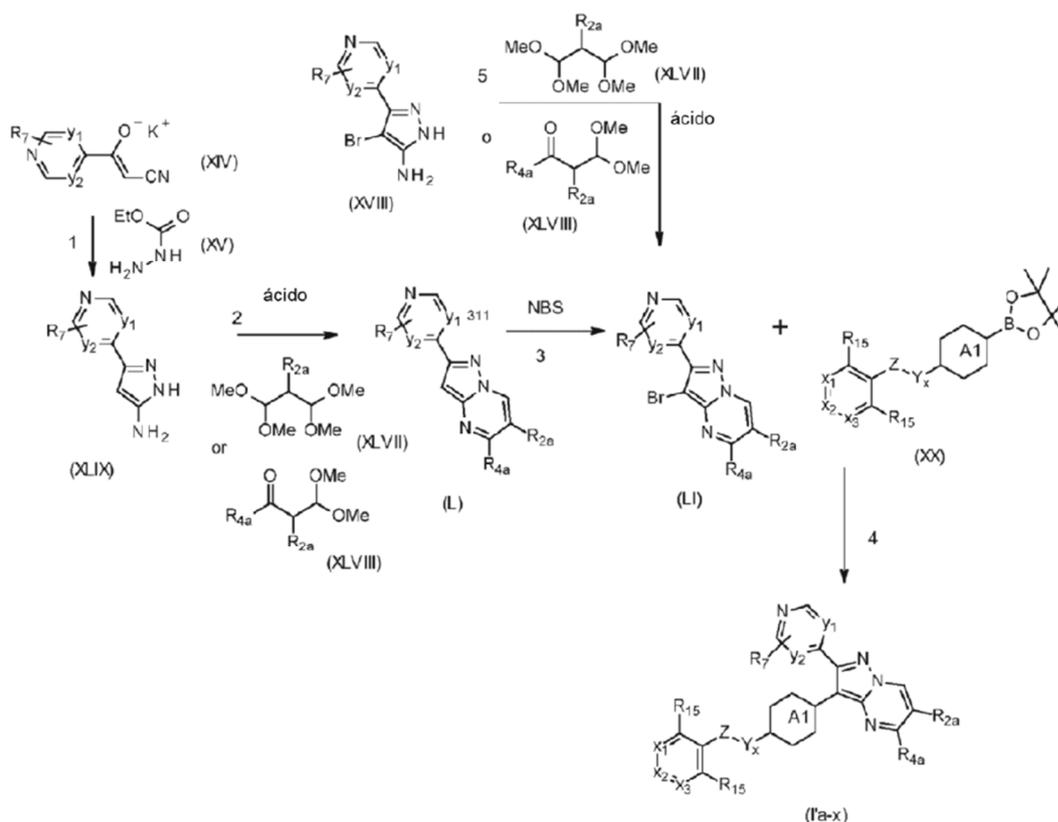
30 Los compuestos de fórmula (I'a-x) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3b.

En el esquema 3b se aplican las siguientes definiciones:

Y_x se define como O, y el anillo A1 es fenilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

5 o un sustituyente R_8 del anillo A1 en un átomo adyacente tal átomo que porta el sustituyente Y_x -Z se toma junto con el sustituyente R_6 de Z para formar un anillo bicíclico;

y todas las otras variables en el Esquema 3b son como se han definido anteriormente.



1: un intermedio de fórmula (XIV) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XV) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH. Después, puede hacerse reaccionar el intermedio resultante con una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , que da como resultado un intermedio de fórmula (XLIX).

2: un intermedio de fórmula (XLIX) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVII) en presencia de una un ácido adecuado, tal como por ejemplo AcOH, que da como resultado en un intermedio de fórmula (L) en donde R_{4a} es un hidrógeno.

15 Un intermedio de fórmula (XLIX) también puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVIII) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo AcOH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH, que da como resultado un intermedio de fórmula (L).

3: un intermedio de fórmula (L) puede convertirse en un intermedio de fórmula (LI) por una reacción con NBS en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_3CN .

20 4: un intermedio de fórmula (LI) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XX) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino-kP)ferroceno]dicloropaldio ($PdCl_2dppf$), una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato de potasio (K_3PO_4), y un disolvente adecuado o mezcla de disolvente, tal como por ejemplo dioxano y agua, que da como resultado un compuesto de fórmula (I'a-x).

25 5: un intermedio de fórmula (XVIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVII) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo AcOH, que da como resultado un intermedio de fórmula (LI) en donde R_{4a} es un hidrógeno.

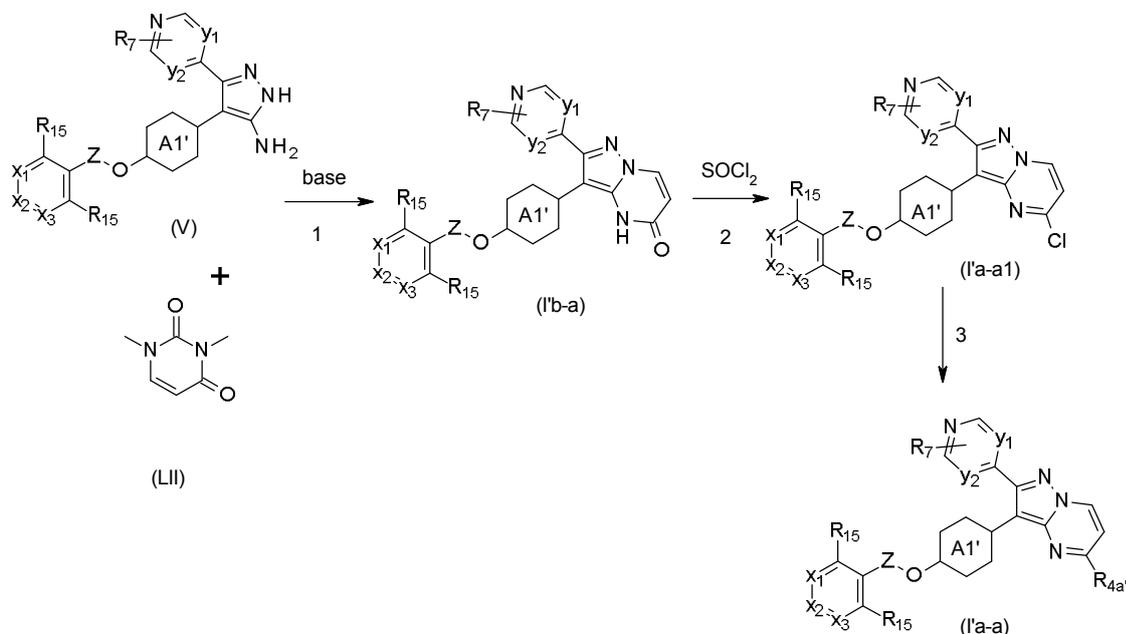
Un intermedio de fórmula (XVIII) también puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XLVIII) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo AcOH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo

EtOH, que da como resultado un intermedio de fórmula (LI).

9) Esquema 3c : síntesis de compuestos (I'):

Los compuestos de fórmula (I'b-a), (I'a-a) e (I'a-a1), en donde R_{4a'} es alquil C₁₋₆-O-carbonil-, y el anillo A1' y las otras variables son como se han definido anteriormente, también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3c.

5



1: un intermedio de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo etóxido de sodio (NaOEt), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 2-metil-2-butanol, que da como resultado un compuesto de fórmula (I'b-a).

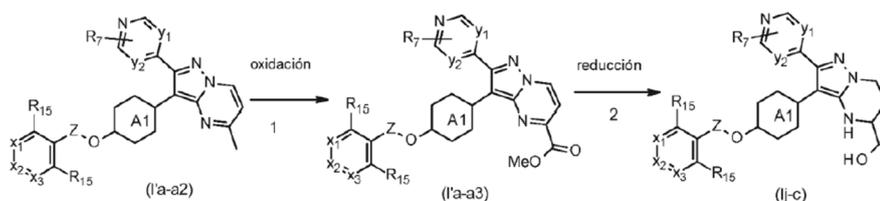
10 2: un compuesto de fórmula (I'b-a) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I'a-a1) por una reacción con cloruro de tionilo en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo DMF, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCE.

15 3: un compuesto de fórmula (I'a-a1), en donde R_{4a} es un cloruro, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I'a-a) por una reacción con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(OAc)₂, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,2-bis(difenilfosfino)etano, una base adecuada, tal como por ejemplo Et₃N, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo MeOH, que da como resultado un compuesto de fórmula (I'a-a) en donde R_{4a'} es alquil C₁₋₆-O-carbonil- (por ejemplo COOMe).

10) Esquema 4 :

Los compuestos de fórmula (I'a-a2) e (I'a-a3), y los compuestos de fórmula (Ij-c), en donde todas las variables son como se han definido anteriormente, también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4. El anillo A1 es como se ha definido anteriormente.

20



1: un compuesto de fórmula (I'a-a2), en donde R_{4a} es un metilo, puede oxidarse por una reacción con un agente de oxidación adecuado, tal como por ejemplo SeO₂, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano. El intermedio resultante puede convertirse en un compuesto de fórmula (I'a-a3) por una reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo H₂SO₄, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo MeOH.

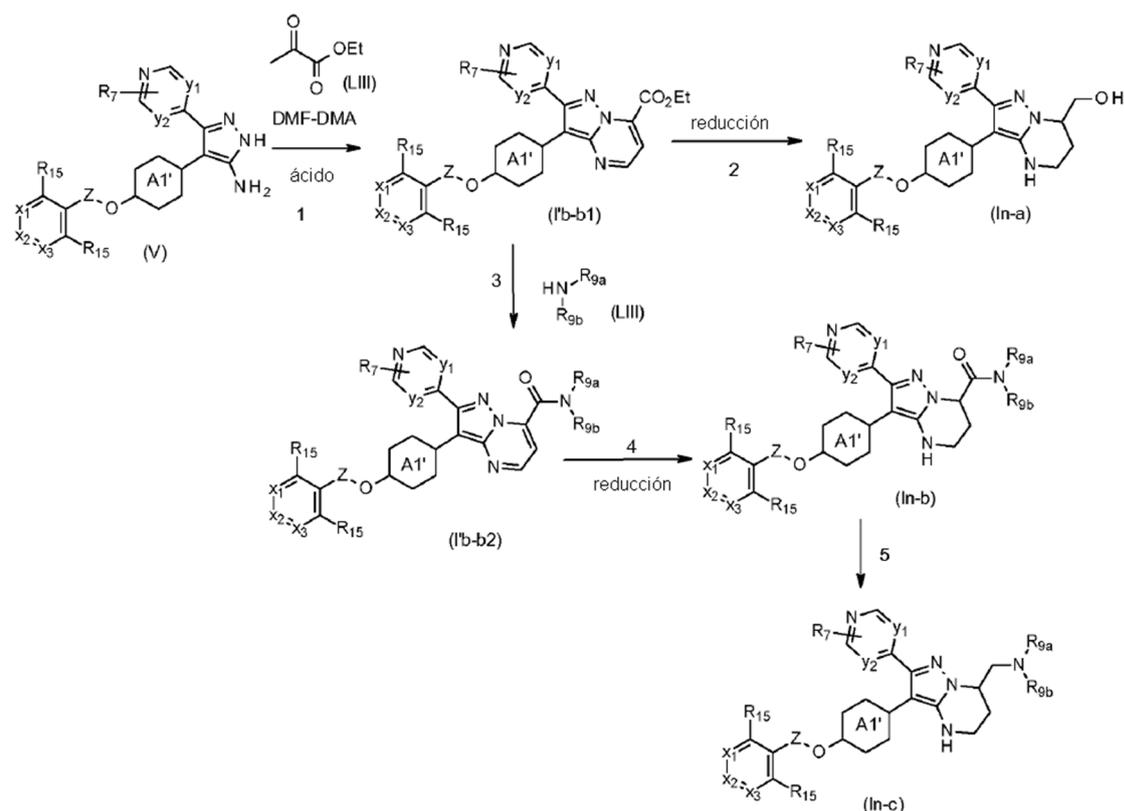
25

2: un compuesto de fórmula (I'a-a3) puede reducirse en un compuesto de fórmula (Ij-c) en presencia de un agente

reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH₄, un disolvente adecuado o mezcla disolvente, tal como por ejemplo THF y metanol (MeOH) opcionalmente en presencia de CaCl₂.

11) Esquema 5:

5 Los compuestos de fórmula (I'b-1), (I'b-2) y los compuestos de fórmula (In-a), (In-b) e (In-c) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 5 en donde todas las variables son como se han definido anteriormente.



10 1: un intermedio de fórmula (V) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I'b-1) por una reacción con piruvato de etilo dimetil acetato de N,N-dimetilformamida (DMF-DMA), en presencia de un adecuado, tal como por ejemplo AcOH.

2: un compuesto de fórmula (I'b-1) puede convertirse en un compuesto de fórmula (In-a) por una reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH.

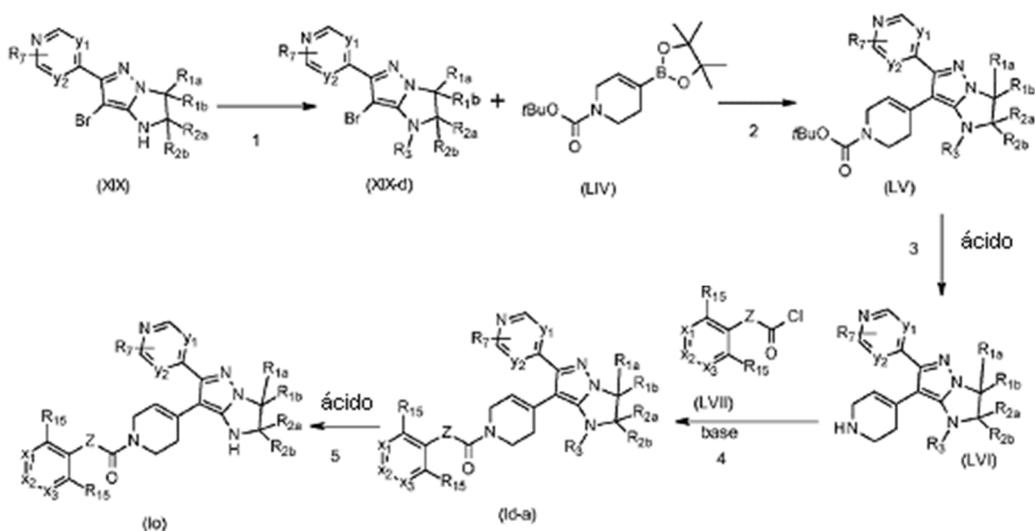
3: un compuesto de fórmula (I'b-1) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, que da como resultado un compuesto de fórmula (I'b-2).

15 4: un compuesto de fórmula (I'b-2) puede convertirse en un compuesto de fórmula (In-b) en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH.

5: un compuesto de fórmula (In-b) puede convertirse en un compuesto de fórmula (In-c) por una reacción con un complejo borano tetrahidrofurano (BH₃.THF) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF.

20 12) Esquema 6: Síntesis de los compuestos finales cuando el anillo A está parcialmente saturado, X es un enlace covalente e Y = (C=O):

Los compuestos de fórmula (Io), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 6, en donde todas las variables son como se han definido anteriormente (tBu es terc-butilo).



5 1: un intermedio de fórmula (XIX) puede protegerse por un grupo protector adecuado R₃, tal como por ejemplo un grupo SEM, por una reacción con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF o DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XIX-d).

2: un intermedio de fórmula (XIX-d) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LIV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio o (PdCl₂dppf), una base adecuada, tal como Na₂CO₃, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, que da como resultado un intermedio de fórmula (LV).

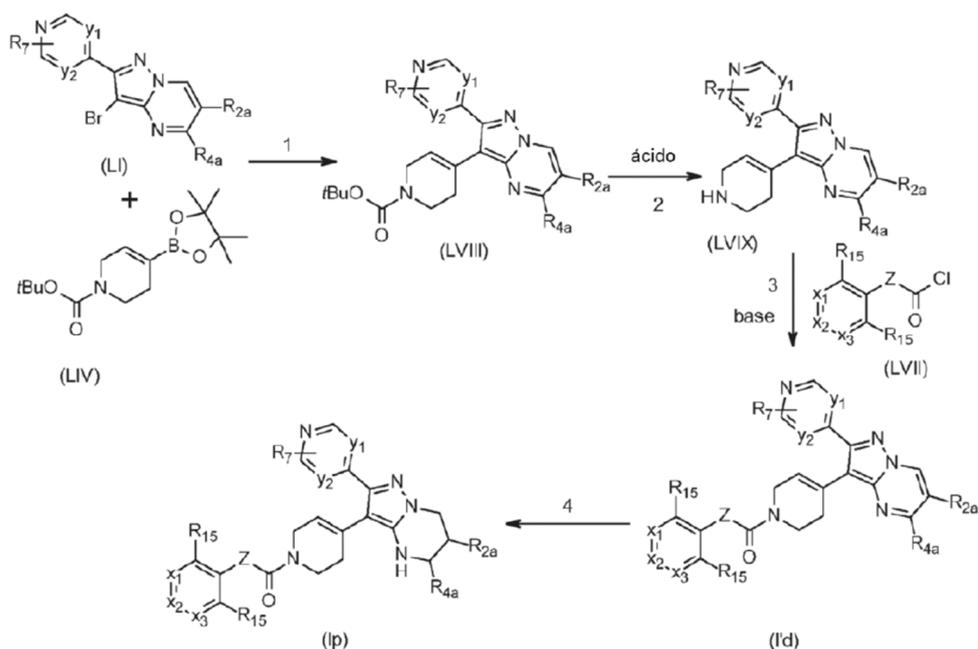
10 3: un intermedio de fórmula (LV) puede desprotegerse a un intermedio de fórmula (LVI) por una reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo ACN.

4: un intermedio de fórmula (LVI) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LVII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Et₃N, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCM, que da como resultado un compuesto de fórmula (ld-a).

15 5: un compuesto de fórmula (ld-a) puede desprotegerse a un compuesto de fórmula (lo) con un ácido adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF.

13) Esquema 7: Síntesis de compuestos finales cuando el anillo A está parcialmente saturado e Y = (C=O):

Los compuestos de fórmula (ld) e (lp), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 7.



1: un intermedio de fórmula (LI) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LIV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio o (PdCl₂dppf), una base adecuada, tal como Na₂CO₃, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, que da como resultado un intermedio de fórmula (LVIII).

5 2: un intermedio de fórmula (LVIII) puede desprotegerse a un intermedio de fórmula (LVIX) por una reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo ACN.

3: un intermedio de fórmula (LVIX) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LVII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Et₃N, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCM, que da como resultado un compuesto de fórmula (Id).

10 4: un compuesto de fórmula (Id) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ip) en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, en caso necesario, purificar posteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, lavado y cromatografía. En particular, los isómeros pueden aislarse cromatográficamente mediante cromatografía de fluidos supercríticos usando estacionaria quiral basada en polisacáridos.

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

Farmacología

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de cinasa de ROS1. En particular, los compuestos de la presente invención son inhibidores de Ros1 potentes y selectivos.

25 Como consecuencia de su actividad para inhibir a las ROS cinasas, los compuestos y composiciones de los mismos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de las neoplasias. Por lo tanto, se prevé que los compuestos o las composiciones de los mismos demostrarán ser útiles para tratar o prevenir, en particular para tratar, trastornos proliferativos, tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que hay un trastorno de la proliferación, la apoptosis o la diferenciación.

30 Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, pero sin limitación, carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico y carcinomas de pulmón no microcíticos, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, gastrointestinal (por

ejemplo, tumores estromales gastrointestinales), cuello de útero, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberante); cáncer de pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkitt; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo, leuceias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; keratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

En particular, los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen cáncer de pulmón no microcítico (específicamente, adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mielógena crónica.

En una realización, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para su uso en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer de pulmón no microcítico, del colangiocarcinoma y del glioblastoma multiforme.

En una realización, todos o algunos de los compuestos de la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para su uso en la reducción de tumores o en la prolongación de la supervivencia en pacientes con una mutación G2032R en el dominio de cinasa de Ros1.

En una realización, todos o algunos de los compuestos de la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para su uso en la reducción de tumores o en la prolongación de la supervivencia en pacientes con una mutación L2026M en el dominio de cinasa de Ros1.

También pueden usarse los compuestos de la invención en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal, ya sean premalignas o estables, tales como las enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en la que se producen células en exceso. Están relacionadas con, y pueden evolucionar a, síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria. Un trastorno hematológico adicional es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de los linfocitos citolíticos naturales.

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

Los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para tratar otras afecciones que son el resultado de trastornos de la proliferación, tales como la diabetes mellitus de tipo II o no insulino dependiente, enfermedades autoinmunitarias, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de la neurona motora, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades neurodegenerativas.

Asimismo, se sabe que ROS desempeña un papel en la apoptosis, la proliferación, la diferenciación y la transcripción y por lo tanto, los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus autoinmunitaria, reacciones de eccema por hipersensibilidad, asma, EPOC, rinitis y enfermedad de las vías respiratorias superiores; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor del cáncer.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos también pueden tener utilidad en la contracepción masculina.

Los compuestos de la presente invención también pueden tener aplicaciones terapéuticas para sensibilizar células

tumorales para la radioterapia y quimioterapia.

Así pues, los compuestos de la presente invención pueden usarse como un "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden proporcionarse combinados con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

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

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

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

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

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

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

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

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

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para su uso en la inhibición de la actividad de cinasa de ROS, en particular, de ROS1.

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

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

50 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de dichas

enfermedades.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento de las enfermedades o afecciones mediadas por ROS, en particular, por ROS1.

- 5 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de ROS, en particular, de ROS1.

- 10 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.

- 15 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

- 20 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), (I') y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se proporciona un método para tratar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

- 25 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración tópica o sistémica, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (I') o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

- Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan en lo sucesivo en el presente documento. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz estará comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular entre 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a la que también se denomina principio activo en la presente, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará obviamente en cada caso, por ejemplo, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la enfermedad o trastorno particular que se esté tratando.
- 30
- 35

- Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en el presente documento, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.
- 40

- Los compuestos de la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir el cáncer o afecciones relacionadas con el cáncer, se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contenga un compuesto de Fórmula (I) o (I'), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de Fórmula (I) o (I'), de un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o (I'), un N-óxido, una de sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición posológica oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales separadas.
- 45
- 50

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

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (I'), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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

Para facilitar la administración, los compuestos de la presente pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular, los compuestos de Fórmula (I), (I') y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, puede formularse en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como 10 composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la 15 administración. Es conveniente que estas composiciones farmacéuticas se formulen en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y 20 soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede 25 incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden formularse soluciones inyectables que contienen un compuesto de Fórmula (I) o (I'), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un 30 solvato del mismo en un aceite para una acción prolongada. Algunos aceites adecuados para estos fines son, por ejemplo, el aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol y ácidos grasos de cadena larga, y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión adecuados y similares. También se incluyen preparados en forma sólida que deben convertirse, poco antes de su 35 uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o puede que sean útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada. Las sales de adición de los compuestos de Fórmula (I) o (I'), debido a su mayor 40 solubilidad en agua en comparación con la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas 45 farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de las formas farmacéuticas unitarias de este tipo son los comprimidos (que incluyen los comprimidos 50 ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, suspensiones o soluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I), (I') y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso 55 emplear α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular, ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Asimismo, los codisolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre un 0.05 y un 99% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, aún más preferentemente entre un 0.1 y 60 un 50% en peso de un compuesto de Fórmula (I) o (I'), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y entre un 1 y un 99.95% en peso, más preferentemente entre un 30 a un 99.9% en peso,

aún más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

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

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

- 5 - compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos taxánicos, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (Abraxane™) o docetaxel;
- 15 - inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- 20 - derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente combinado con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- 25 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente combinado con dexrazoxano, doxil, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- moléculas que actúan sobre el receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- 30 - anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de la aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 35 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed de sodio;
- 40 - antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, metotrexato o arabinósido de citosina, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- 45 - agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI

(inhibidores multicitocinas), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;

- inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, suberoilánilida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;
- inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- Yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- 10 - inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- 15 - trióxido arsénico;
- Asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- 20 - talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- 25 - análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o sus análogos (por ejemplo, darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentaniol; bisfosfonato; palifermin;
- un inhibidor del citocromo P450 17 α -hidroxilasa-17,20-liasa esteroide (CYP17), por ejemplo, abiraterona, acetato de abiraterona;
- 30 - inhibidores de la glicólisis, tales como la 2-desoxiglucosa;
- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos e inhibidores de la cinasa mTOR
- inhibidores de PI3K e inhibidores duales de mTOR/PI3K;
- inhibidores de la autofagia, tales como la cloroquina y la hidroxicloroquina;
- fármacos antagonistas del receptor de andrógenos, por ejemplo, enzalutamida o ARN-509;
- 35 - anticuerpos que reactivan la respuesta inmunitaria frente a los tumores, por ejemplo, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4), y MPDL3280A (anti-PD-L1).

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

- 40 El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo, en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período, y en una cantidad y modo que sean suficientes para garantizar que se logre un efecto conveniente o sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la

- combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vías de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos, y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en el presente documento.
- El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación, y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) o (I') y otro agente anticanceroso puede estar comprendida en el intervalo de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.
- El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m^2 , concretamente para el cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El compuesto taxánico se administra convenientemente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , concretamente para el paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El compuesto camptotecina se administra convenientemente en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m^2 , concretamente para el irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m^2 , concretamente para el etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para la vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para la vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por periodo de tratamiento.
- El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , concretamente, para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m^2 , para la gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para la capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m^2 , concretamente para la ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para el clorambucil en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para la lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El derivado de antraciclina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , concretamente para la doxorrubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para la daunorrubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 y para la idarrubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por periodo de tratamiento.
- El agente antiestrogénico se administra convenientemente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano

se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

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

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

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

Para una serie de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un DSC 1 STAR[®] System de Mettler Toledo. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto hasta 350 °C. Los puntos de fusión se dan por valores de pico.

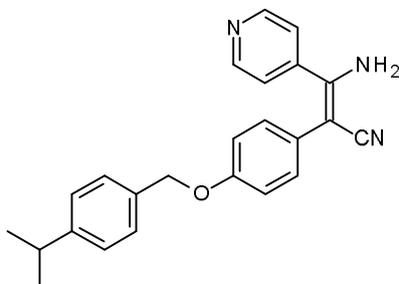
Ejemplos

- En lo sucesivo en el presente documento, el término "NaH" significa hidruro de sodio (60% en aceite mineral); "DCM" significa diclorometano; "NaBH(OAc)₃" significa triacetoxiborohidruro de sodio; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio; "Pd(tBu₃P)₂" significa bis[tris(1,1-dimetiletil)fosfina]-paladio; "P(tBu)₃.HBF₄" significa tris(1,1-dimetiletil)-fosfina, tetrafluoroborato(1-) (1:1); "Ac" significa acetilo; "MeI" significa yodometano; "LAH" significa hidruro de litio y aluminio; "NBS" significa *N*-bromosuccinimida; "Int." significa intermedio; "Co." significa compuesto; "t.a." significa temperatura ambiente; "m.r." significa mezcla de reacción; "KOAc" significa acetato de potasio; "BisPin" significa bis(pinacolato)diboro; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "Boc" significa *tert*-butoxicarbonilo; "ACN" significa acetonitrilo; "EDCI" significa monoclóhidrato de *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propandiamina; ; "HOBT" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol; "MeOH" significa metanol; "Cl" significa cromatografía líquida; "LCMS" significa Cromatografía Líquida/Espectrometría de masas; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "m.p." significa punto de fusión; "N₂" significa nitrógeno; "TBDMS" significa *tert*-butildimetilsililo; "TBDMSO" o "OTBDMS" significa *tert*-butildimetilsililoxi; "DBAD" significa azodicarboxilato de di-*tert*-butilo; "RP" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; "THF" significa tetrahidrofurano; "Celite[®]" significa tierra diatomeas; "DMF" significa *N,N*-dimetil formamida; "DMSO" significa dimetil sulfóxido; "iPrOH" significa 2-propanol; "iPrNH₂" significa isopropilamina; "SFC" significa Cromatografía de Fluidos Supercríticos; "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina; "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio; "p/v" significa peso/volumen; "PPh₃" significa trifenilfosfina; "PdCl₂(PPh₃)₂" significa dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II); "PPh₃ soportado" significa trifenilfosfina soportada (polímero unido); "Et₂O" significa éter dietílico; "Pd/C" significa paladio sobre carbono; "Pt/C" significa platino sobre carbono; "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio (II); "Et" significa etilo; "Me" significa metilo; "h" significa horas; y "PdCl₂(dppf)" significa [1,1'-bis(difenilfosfino-κP)ferroceno]dicloropaladio.

En lo sucesivo en el presente documento, "Int. 1 o **1**" es '4-[[4-(1-metiletil)fenil]metoxi]-bencenoacetonitrilo'; "Int. 2 o **2**" es '4-piridincarbonitrilo'; "Int. 5 o **5**" es 'trifluorometano sulfonato de (2-bromoetil)difenilsulfonio'.

Preparación de los Intermedios y los Compuestos finales

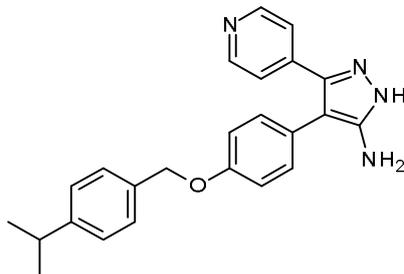
Ejemplo A1: Preparación del Co. 1



a- **Síntesis del intermedio 3:**

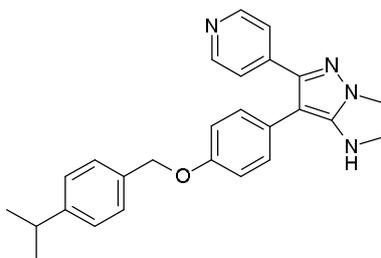
A una solución del **1** (=Int. 1 = 4-[[4-(1-metiletil)fenil]metoxi]-bencenoacetonitrilo) (30.5 g, 115 mmol) y **2** (= Int. 2) (35.9 g, 345 mmol) en THF seco (400 ml) se le añadió gota a gota 2-metil-2-butoxido de potasio (64.5 ml, 115 mmol). La solución se volvió roja inmediatamente y se agitó durante una hora. La mezcla se inactivó con agua y se concentró al vacío. La fase acuosa restante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para dar un sólido de color amarillo. El residuo se trituró en Et₂O y se retiró por filtración en una frita de vidrio para dar 25.8 g del intermedio **3** en forma de un sólido

de color amarillo pálido (61%).



b- Síntesis del intermedio 4:

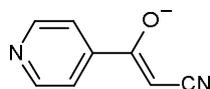
A una mezcla de **3** (10 g, 27 mmol) en etanol (47 ml) y ácido acético (47 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (16.5 ml, 270 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una noche y se enfrió hasta t.a. Se añadieron agua y DCM, después K_2CO_3 sólido. La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en Et_2O . El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 7.2 g del intermedio **4**. El filtrado se evaporó para dar 3g que se purificaron por CL preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μ m 300g MERCK, Fase móvil: 95% de NH_4OH , 5% de DCM y 0.5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1g del intermedio **4**. Rendimiento global: 8.2 g del intermedio **4** (79%).



c- Síntesis del Compuesto 1 :

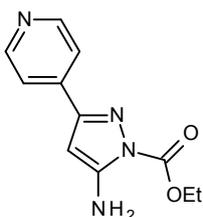
A una solución de **4** (6.3 g, 16.4 mmol) en DMF (106 ml) se le añadió diisopropiletilamina (6.9 ml, 40. mmol) y **5** (8.9 g, 20.1mmol) a t.a. La solución se calentó a 90°C durante 1h30, después se enfrió hasta t.a. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 20-45 μ m 120g, GRACE, gradiente de fase móvil: de DCM al 97% DCM, MeOH al 3%MeOH, NH_4OH al 0.1% a DCM al 95%, MeOH al 5%, NH_4OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de ACN y el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 2.6 g del **Compuesto 1** (39%).

Ejemplo A2 : Preparación del Co. 2



a- Síntesis del intermedio 6:

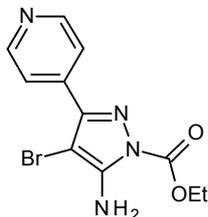
A una solución de ACN (6 ml, 115 mmol) y isonicotinato de etilo (51.6 ml, 345 mmol) en THF seco THF (500 ml) se le añadió lentamente 2-metil-2-butóxido de potasio (48.3 ml, 345mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18h, se detuvo con agua y se evaporó al vacío. El sólido se trituroó con Et_2O , se filtró en una frita de vidrio y se lavó con Et_2O (3 veces) para dar 17.3 g del intermedio **6**, sólido de color amarillo (rendimiento cuantitativo).



b- Síntesis del intermedio 7:

A una suspensión del **6** (11.9 g, 81.9 mmol) en EtOH (140 ml) se le añadieron carbazato de etilo (10.2 g, 98.2 mmol) y HCl al 37% (7.54 ml, 90.3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h y a 50 °C durante 1h. La mezcla se enfrió

hasta t.a. y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y se recogió en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío para dar 11.98 g del intermedio **7**, sólido de color beis pálido (63%). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.



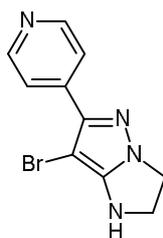
5 **c- Síntesis del intermedio 8:**

A una solución de **7** (2.90 g, 12.5 mmol) en DCM (110 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NBS (2.44 g, 13.7 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se le añadió agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo que se trituró en Et_2O . El sólido se filtró en una frita de vidrio, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar 3.72 g del intermedio **8**, sólido de color pardo transparente (96%).



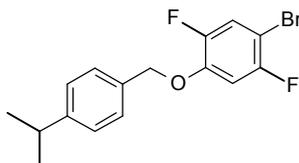
15 **d- Síntesis del intermedio 9:**

8 (2.4 g, 7.7 mmol) y Et_3N (10.7 ml, 77.1 mmol) en MeOH (50 ml) se agitaron a t.a. durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar un aceite de color pardo oscuro pegajoso. La mezcla en bruto se recogió en una mezcla de DCM/MeOH (95:5) y se lavó con una solución saturada de K_2CO_3 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se retiró al vacío para dar 1.5 g. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 20-45 μm 40g GRACE, Fase móvil: Heptano al 40%, MeOH al 10%, EtOAc al 50%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.65 g del intermedio **9** (35%).



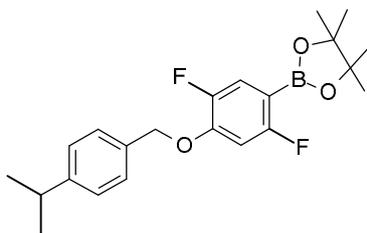
20 **e- Síntesis del intermedio 10:**

A una solución de **9** (0.65 g, 2.7 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1.2 ml, 6.8 mmol) y **5** (0.96g, 3.3 mmol). La solución se calentó a 90 °C durante 3 h después se enfrió hasta t.a. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa al 10% de NH_4Cl . La fase orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 40g Grace, fase móvil: 95/5 de DCM/MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 280 mg del intermedio **10**, sólido de color beis (39%).



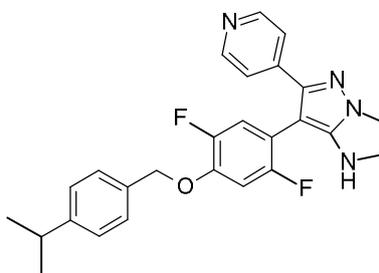
25 **f- Síntesis del intermedio 11:**

En N_2 , una solución de 4-bromo-2,5-difluorofenol (12 g, 58 mmol) en ACN (150 ml) se trató con K_2CO_3 (16 g, 117 mmol) y bromuro de 4-isopropilbencilo (9.7 ml, 58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La solución se filtró y se concentró para dar 20 g del intermedio **11**, aceite incoloro (100%). El producto se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.



g- **Síntesis del intermedio 12:**

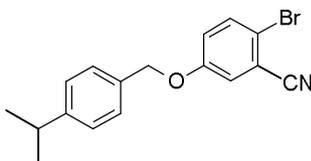
En un tubo de Schlenk, una mezcla del **11** (10.0 g, 29 mmol), KOAc (8.6 g, 88 mmol), BisPin (11 g, 44 mmol) en DME seco (150 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ (2.4 g, 2.9 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (dos veces). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 330 g, GraceResolv, Fase móvil: Heptano al 90%, EtOAc al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 10.9 g del intermedio **12**, aceite de color amarillo (96%).



h- **Síntesis del Compuesto 2:**

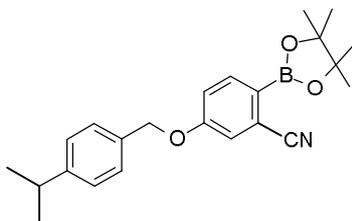
Una mezcla del **10** (400 mg, 1.5 mmol), **12** (878 mg, 2.3 mmol) y K₃PO₄ (1.3 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (3.5 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (81 mg, 75 μmol) y P(tBu)₃.HBF₄ (44 mg, 0.15 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: Interchim 40g, Fase móvil: DCM al 96%, MeOH al 4%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 550 mg de aceite incoloro que se trituró en Et₂O y el sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 358 mg, sólido de color blanco (no lo suficientemente puro). El sólido se añadió al filtrado y se concentró para dar 570 mg, aceite de color amarillo pálido que se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: Sílice pura esférica 5 μm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de Heptano al 70%, MeOH al 2% (+10% de NH₄OH), EtOAc al 28% a Heptano al 0%, MeOH al 20% (+10% de NH₄OH), EtOAc al 80%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 370 mg que se trituraron en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 245 mg del **Compuesto 2**, sólido de color blanco (36%). p.f. = 153 °C (DSC).

Ejemplo A3: Preparación del Co. 3



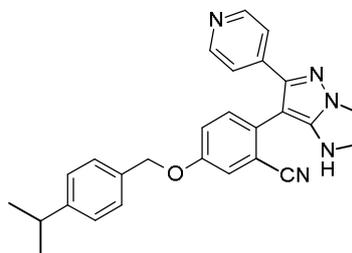
a- **Síntesis del intermedio 13:**

Una solución de 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo (6.29 g, 31.8 mmol) en ACN (90 ml) y DMF (10 ml) se trató con K₂CO₃ (4.83 g, 34.9 mmol) y bromuro de 4-isopropilbencilo (7.11 g, 33.4 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a t.a. Después, se añadieron agua y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 11.4 g del intermedio **13**, sólido de color blanco (cuantitativo).



b- Síntesis del intermedio 14:

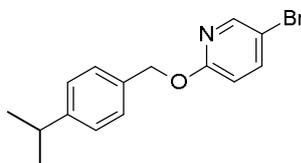
5 Una mezcla del **13** (4.72 g, 14.3 mmol), BisPin (5.45 g, 21.4 mmol) y KOAc (4.21 g, 42.9 mmol) en DME (90 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ (1.17 g, 1.43 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se evaporó al vacío para dar 9.09 g de sólido de color negro. El sólido se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 220 g, Grace, gradiente de fase móvil: EtOAc al 0%, Heptano al 100% a EtOAc al 30%, Heptano al 70%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 3.26 g del intermedio **14**, sólido de color blanco (60%).



10 **c- Síntesis del Compuesto 3 :**

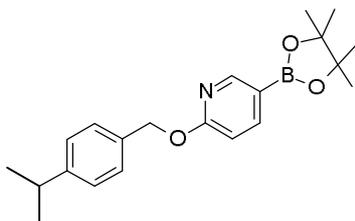
15 Una mezcla del **10** (150 mg, 566 µmol), **14** (320 mg, 849 µmol) y K₃PO₄ (430 mg, 2.26 mmol) en 1,4-dioxano (8.00 ml) y H₂O (1.80 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (30.2 mg, 28.3 µmol) y P(tBu)₃.HBF₄ (16.4 mg, 56.6 µmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 422 mg, aceite de color negro. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: Sílice Sunfire 5 µm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de NH₄OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH₄OH al 1% , DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 160 mg de una espuma de color blanco (65%). El producto se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró en una frita de vidrio y el sólido se lavó con Et₂O (dos veces) y se secó a alto vacío a 50 °C durante 2 h para dar 86 mg del **Compuesto 3**, sólido de color blanco (35%). p.f. = 191 °C (DSC).

Ejemplo A4: Preparación del Co. 4



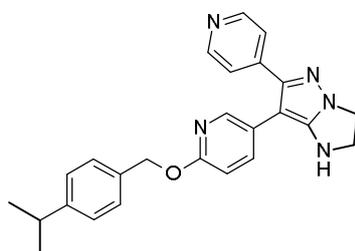
a- Síntesis del intermedio 15:

25 Una solución de alcohol 4-isopropilbencílico (3.1 g, 20 mmol) en DMF seco (50 ml) se trató a 0 °C con NaH al 60% (818 mg, 20 mmol). Después de agitarse durante 1 hora a t.a., se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (3.0 g, 17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con 200 ml de agua y se filtró el sólido de color blanco formado. Este sólido se solubilizó en EtOAc y se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 5.9 g del intermedio **15**, sólido de color blanco (100%).



b- Síntesis del intermedio 16:

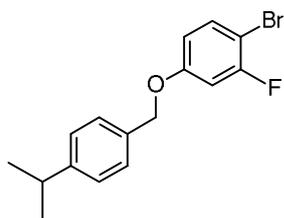
Se añadieron BisPin (5.2 g, 20 mmol) y KOAc (3.3 g, 34 mmol) a una solución del **15** (5.2 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (57 ml). La solución se purgó con N₂ y se cargó con PdCl₂(PPh₃)₂ (0.60 g, 0.85 mmol). La solución resultante se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 80 °C durante 17 horas. Después de la dilución en EtOAc, el material en bruto se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar 12 g del aceite de color pardo. Este aceite se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 120 g GraceResolv, fase móvil: heptano/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 5.6 g del intermedio **16**, sólido de color pardo (93%).



c- Síntesis del Compuesto 4 :

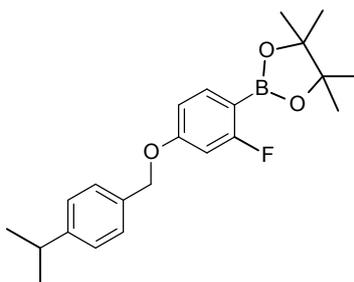
Una mezcla del **10** (150 mg, 566 μmol), **16** (300 mg, 0.849 mmol) y K₃PO₄ (480 mg, 2.26 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (1.8 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (30.2 mg, 28.3 μmol) y P(tBu)₃.HBF₄ (16.4 mg, 56.6 μmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se puso en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 475mg de aceite de color negro. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: Sílice Stability 5 μm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de NH₄OH al 0.5%, DCM al 95%, MeOH al 5% a NH₄OH al 1.3%, DCM al 86%, MeOH al 13%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 200 mg de aceite incoloro. Este aceite se trituró en Et₂O para dar 167 mg del **Compuesto 4**, espuma de color blanquecino (63%). p.f. = 159 °C (DSC).

Ejemplo A5: Preparación del Co. 5



a- Síntesis del intermedio 17:

En N₂, una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (11 g, 58 mmol) en ACN (150 ml) se trató con K₂CO₃ (16 g, 117 mmol) y bromuro de 4-isopropilbencilo (9.7 ml, 58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2h. La solución se filtró y se concentró para dar 18.9 g del intermedio **17**, aceite incoloro (100%) que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.



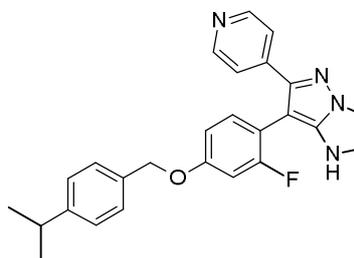
b- Síntesis del intermedio 18:

Primer método:

5 En un tubo sellado herméticamente, una mezcla del **17** (1.00 g, 3.09 mmol), KOAc (0.911 g, 9.28 mmol), BisPin (0.943 g, 3.71 mmol) en DME (9 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ (0.253 g, 0.309 mmol) y la mezcla de reacción se purgó una vez de nuevo con N₂, después se agitó durante 17 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.00 g de un aceite de color pardo. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 50 g, MERCK, Gradiente de fase móvil a partir de Heptano al 100%, EtOAc al 0% a Heptano al 80%, EtOAc al 20%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 903 mg del intermedio **18**, aceite incoloro (79%).

Segundo método:

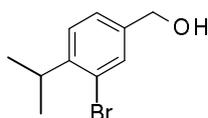
15 A una solución de pinacol éster del ácido 4-hidroxi-2-fluorofenilborónico (1.10 g, 4.62 mmol) en ACN (45 ml) se le añadieron bromuro de 4-isopropilbenzilo (0.985 g, 4.62 mmol) y K₂CO₃ (1.28 g, 9.24 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y se enfrió hasta t.a. La mezcla se filtró en una frita de vidrio y se evaporó al vacío para dar 1.78 g del intermedio **18**, aceite incoloro que se cristalizó en forma de un sólido de color blanco (100%). El intermedio **18** se usó sin purificación en la siguiente etapa de reacción.



c- Síntesis del Compuesto 5 :

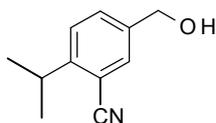
20 Una mezcla del **10** (280 mg, 1.05 mmol), **18** (586 mg, 1.6 mmol) y K₃PO₄ (896 mg, 4.2 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H₂O (5 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (56 mg, 0.05 mmol) y P(tBu)₃.HBF₄ (30.6 mg, 0.1 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: GRACE 40g, Gradiente de fase móvil: de NH₄OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH₄OH al 1%, DCM al 89%, MeOH al 10%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 280 mg de residuo. Este residuo se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido se retiró por filtración y se secó para dar 140mg del **Compuesto 5** (31%). p.f. = 141 °C (DSC).

Ejemplo A6: Preparación del Co. 6



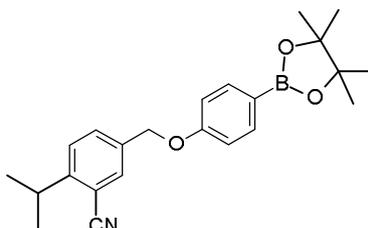
a- Síntesis del intermedio 19:

30 Se añadió LAH (5.52 g, 145 mmol) a una solución en agitación de metil-3-bromo-4-isopropilbenzoato (34.0 g, 132 mmol) en THF (600 ml) a -20 °C. La m.r. se agitó a -20 °C durante 2 h. Después, la m.r. se inactivó con 5.3 ml de agua, 5.5 ml de NaOH 3N y 16 ml de agua. La torta se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío para dar 20.0 g del intermedio **19**, aceite de color amarillo (66%).



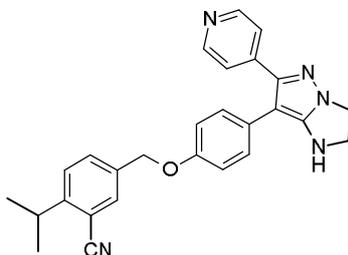
b- **Síntesis del intermedio 20:**

Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1.6 g, 1.4 mmol) a una mezcla del **19** (3.2 g, 14 mmol) y cianuro de cinc (1.7 g, 14 mmol) en DMF (10 ml) en un tubo sellado herméticamente. La mezcla se calentó a 120 °C durante 60 min usando un microondas monomodo (Biotage) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W. La m.r. se enfrió a t.a., se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 2.6 g del residuo. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40µm 50g Merck, fase móvil: 70/30 de heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó hasta sequedad para dar 1.4 g del intermedio **20** (57%).



c- **Síntesis del intermedio 21:**

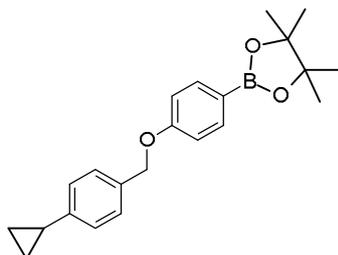
Se añadió en porciones DBAD (1.3 g, 5.5 mmol) a una solución del **20** (0.8 g, 4.6 mmol), pinacol éster del ácido 4-hidroxifenilborónico (1.2 g, 5.5 mmol), PPh₃ soportado (1.7 g, 5.5 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar 3.7 g, aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 30 µm 80 g Interchim, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.0 g del intermedio **21**, aceite incoloro que se cristalizó rápidamente en un sólido de color blanco (58%).



d- **Síntesis del Compuesto 6:**

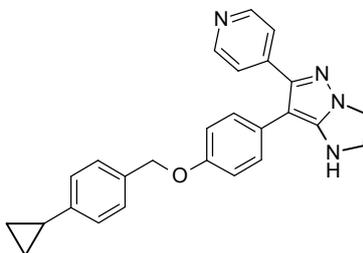
Una mezcla del **10** (150 mg, 566 µmol), **21** (320 mg, 849 µmol) y K₃PO₄ (430 mg, 2.26 mmol) en 1,4-dioxano (8.00 ml) y H₂O (1.80 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (30.2 mg, 28.3 µmol) y P(tBu)₃.HBF₄ (16.4 mg, 56.6 µmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 517 mg de aceite de color negro. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: Sílice Sunfire 5 µm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de NH₄OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH₄OH al 1% , DCM al 89%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 177 mg de espuma de color blanco que se trituraron en Et₂O. El precipitado se filtró en una frita de vidrio y el sólido se secó a alto vacío a 50 °C durante 2 h para dar 139 mg del **Compuesto 6**, sólido de color blanquecino (56%). p.f. = 158 °C (DSC).

Ejemplo A7: Preparación del Co. 7



a- **Síntesis del intermedio 22:**

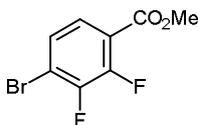
En nitrógeno, se añadió en porciones DBAD (15.5 g, 67 mmol) a una solución de (4-ciclopropilfenil)metanol (10 g, 67 mmol), pinacol éster del ácido 4-hidroxifenilborónico (14.8 g, 67 mmol) y PPh₃ (17.7 g, 67 mmol) en THF seco (500 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. El THF se evaporó para dar 64 g de un residuo (aceite de color amarillo). El residuo en bruto se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 30 µm 220 + 330 g GraceResolv™, fase móvil: Heptano al 90%, EtOAc al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 19.7 g del intermedio **22**, sólido de color blanco (83%).



b- **Síntesis del Compuesto 7:**

Una mezcla del **10** (400 mg, 1.5 mmol), **22** (793 mg, 2.3 mmol) y K₃PO₄ (1.3 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (3.5 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (81 mg, 75 µmol) y P(tBu)₃.HBF₄ (44 mg, 0.15 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 1.37 g. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: graceResolv™ 40g, Fase móvil: DCM al 96%, MeOH al 4%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 260 mg de aceite incoloro que se trituró en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 175 mg del **Compuesto 7**, sólido de color blanco (28%). p.f. = 159 °C (DSC).

Ejemplo A8: Preparación del Co. 8



a- **Síntesis del intermedio 23:**

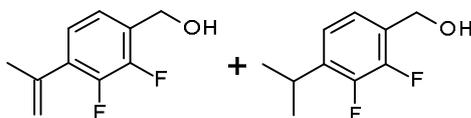
Se añadió lentamente H₂SO₄ (1.1 ml, 21 mmol) a una solución de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (2.5 g, 10.5 mmol) en MeOH (40 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua y se basificó con K₂CO₃. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2.6 g del intermedio **23**, aceite incoloro que se cristalizó en un sólido de color blanco (98%).



b- **Síntesis del intermedio 24:**

En un tubo de Schlenk, una mezcla de **23** (2.5 g, 10 mmol), fluoruro de cesio (3.3 g, 22 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.0 ml, 11 mmol) en THF seco (60 ml) se purgó con N₂. Se añadió Pd(tBu₃P)₂ (254 mg, 0.50 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró sobre Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH regular, 30 µm, 80g GraceResolv™, fase

móvil: heptano/EtOAc 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.8 g del intermedio **24**, aceite de color amarillo (85%).



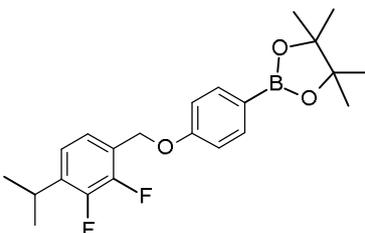
c- **Síntesis del intermedio 25:**

- 5 Se añadió gota a gota el **24** (1.8 g, 8.5 mmol) en THF seco (14 ml) a una suspensión de LAH (0.39 g, 10 mmol) en THF seco (14 ml) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron muy lentamente agua (1.4 ml) y después DCM (75 ml) y se agitaron durante una noche. Se añadió MgSO₄ y la fracción insoluble se en un lecho de Celite® y se evaporó hasta sequedad para dar 1.5 g de la mezcla intermedia **25**, aceite de color pardo. La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa.



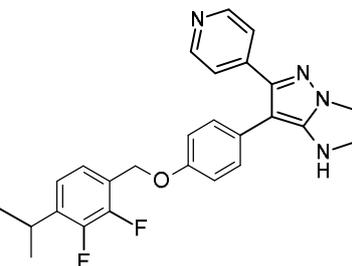
d- **Síntesis del intermedio 26:**

- 10 Se sometieron a reflujo el **25** (1.5 g, 8.1 mmol), formiato de amonio (3.0 g, 49 mmol), paladio al 10% sobre carbono (433 mg, 0.41 mmol), THF (14 ml) y MeOH (44 ml) durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre salmuera y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó en MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 1.47 g del intermedio **26**, aceite incoloro (97%).



e- **Síntesis del intermedio 27:**

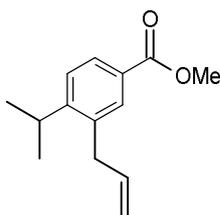
- 15 En N₂, se añadió en porciones DBAD (2.2 g, 9.5 mmol) a una solución del **26** (1.47 g, 7.9 mmol), pinacol éster del ácido 4-hidroxifenilborónico (2.1 g, 9.5 mmol) y PPh₃ soportado (3.0 g, 9.5 mmol) en THF seco (60 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 días. Se filtró PPh₃ soportado y el filtrado se evaporó para dar 8 g, aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 30 μm 120 g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 2.36 g del intermedio **27**, aceite de color amarillo pálido que se cristalizó en un sólido de color beis (77%).



f- **Síntesis del Compuesto 8:**

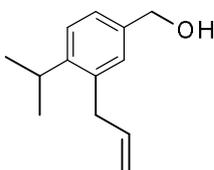
- 25 Una mezcla del **10** (400 mg, 1.5 mmol), **27** (878 mg, 2.3 mmol) y K₃PO₄ (1.3 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (3.5 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (81 mg, 75 μmol) y P(tBu)₃.HBF₄ (44 mg, 0.15 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: GraceResolv™ 40g, Fase móvil: DCM al 96%, MeOH al 4%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 330 mg de aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 98 mg del **Compuesto 8**, sólido de color blanco (15%). p.f. = 149 °C (DSC).

Ejemplo A9: Preparación del Co. 28 y el Co. 9



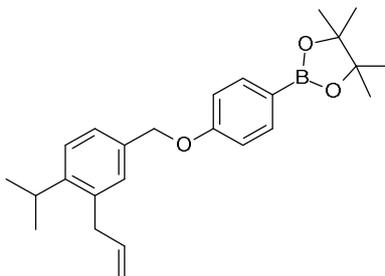
a- **Síntesis del intermedio 28:**

5 A una solución de 3-bromo-4-isopropilbenzoato de metilo (1.2 g, 4.7 mmol) en DMF seco (36 ml) desgasificado en N₂, se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (270 mg, 0.23 mmol) y alitri-N-butilestaño (1.85 g, 5.6 mmol). La mezcla se lavó abundantemente de nuevo con N₂ durante 5 min y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera, y la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó y se concentró para dar 3.5 g de aceite de color amarillo. Este aceite se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 80 g, GraceResolv™, Gradiente de fase móvil: de heptano al 95%, EtOAc al 5% a heptano al 90%, EtOAc al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 900 mg del intermedio **28**, aceite incoloro (88%).



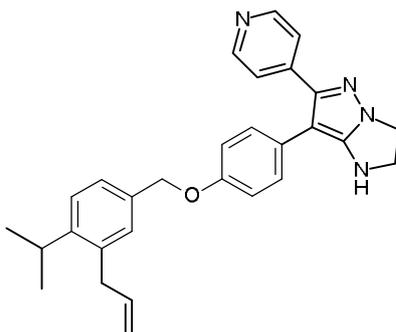
10 b- **Síntesis del intermedio 29:**

Se añadió gota a gota el **28** (900 mg, 4.1 mmol) en THF seco (6.5 ml) a una suspensión de LAH (188 mg, 4.9 mmol) en THF seco (6.5 ml) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron muy lentamente H₂O (1 ml) y después DCM y se agitaron durante 20 min. La fracción insoluble se filtró en un lecho de Celite® y el filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 845 mg del intermedio **29**, aceite incoloro (100%).



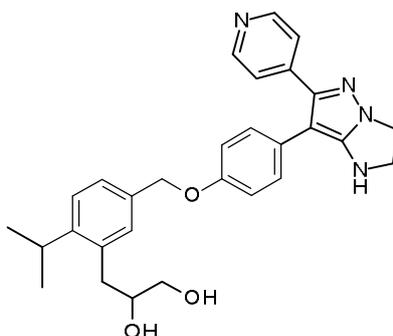
15 c- **Síntesis del intermedio 30:**

20 A una mezcla del **29** (800 mg, 4.2 mmol), pinacol éster del ácido 4-hidroxifenilborónico (1.85 g, 8.41 mmol) y difenilfosfinopoliestireno (6.47 g, 8.41 mmol) en THF seco (56 ml) se le añadió DBAD (1.94 g, 8.41 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 96 h, después se filtró en una frita de vidrio y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar 5g del residuo de color pardo pálido. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 50g Merck, depósito líquido con DCM, fase móvil: heptano al 80%, EtOAc al 20%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.14 g del intermedio **30**, aceite de color pardo pálido (mezcla con impureza, producto sin cadena alila). La mezclase usó como una mezcla en la siguiente etapa de reacción.



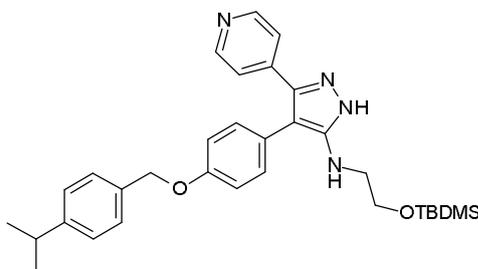
d- **Síntesis del Compuesto 28:**

- Una mezcla del **10** (100 mg, 0.377 mmol), **30** (163 mg) y K_3PO_4 (320 mg, 1.51 mmol) en 1,4-dioxano (3.60 ml) y H_2O (0.80 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N_2 . Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (20.1 mg, 18.9 μ mol) y $P(tBu)_3.HBF_4$ (10.9 mg, 37.7 μ mol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se calentó a 120 °C usando un microondas de monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 320 mg del intermedio **31**, aceite de color naranja (mezcla con impureza, producto sin cadena alila). La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación.



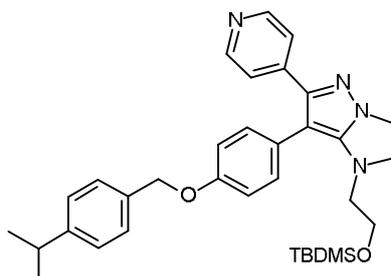
e- **Síntesis del Compuesto 9**

- 10 A una solución del **Compuesto 28** (320 mg) en acetona (6.5 ml) y H_2O (790 μ l) en N_2 se le añadieron sucesivamente 4-metilmorfolin-4-óxido (123 mg, 1.05 mmol) y tetróxido de osmio al 2.5% en butanol (590 μ l, 43.8 μ mol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriarse hasta t.a., se añadió una solución acuosa al 10% de Na_2SO_3 (4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a t.a. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (3 veces). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 235 mg de aceite de color negro. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: sílice pura irregular 40 g, Fase móvil: NH_4OH al 0.5%, DCM al 95% y MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 51 mg de una espuma de color amarillo pálido que se trituró en Et_2O . El sólido se filtró y se secó para dar 51 mg del **Compuesto 9**, sólido de color pardo pálido (12%).
- 20 Ejemplo A10: Preparación del Co. 10



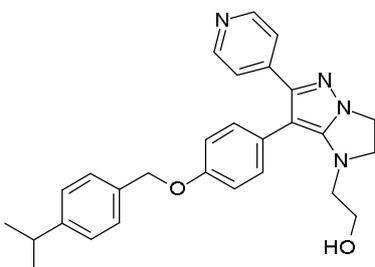
a- **Síntesis del intermedio 32:**

- A una solución del **4** (1.5 g, 3.9 mmol) en DCE (20 ml) se le añadieron (terc-butildimetilsililoxi)acetato (1.1 ml, 5.8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2.5 g, 11.7 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y una solución acuosa saturada de NaCl y se añadió DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 50 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.4 g del intermedio **32** (66%).



b- **Síntesis del intermedio 33:**

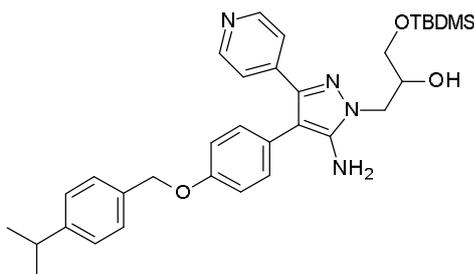
- 5 A una solución de **32** (1.4 g, 2.6 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió DIPEA (1.1 ml, 6.5 mmol) y **5** (1.4 g, 3.2 mmol). La solución se calentó a 90 °C durante una noche después se enfrió hasta t.a. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (dos veces). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó para dar 2.5 g. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300 g MERCK, Fase móvil: Heptano al 60%, MeOH al 5%, EtOAc al 35%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 220 mg del intermedio **33** (15%).



c- **Síntesis del Compuesto 10 :**

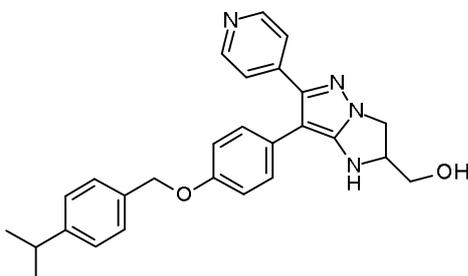
- 10 Se añadió TBAF (0.5 ml, 0.5 mmol) a una solución del **33** (220 mg, 0.38 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3h. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 142 mg que se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido se retiró por filtración y se secó para dar 95 mg del **Compuesto 10** (54%). p.f. = 151 °C (DSC).

Ejemplo A11: Preparación del Co. 11



a- **Síntesis del intermedio 34:**

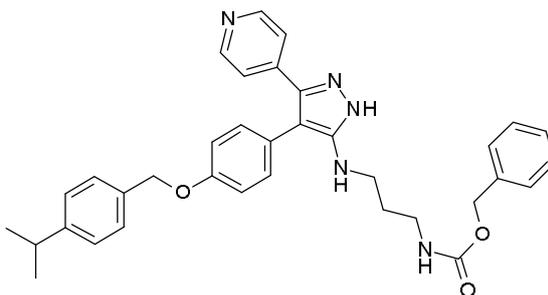
- 15 Se añadió el **4** (2.5 g, 6.5 mmol) a una suspensión del éter glicídico de terc-butildimetilsililo (1.3 g, 7.1 mmol) y K₂CO₃ (4.5 g, 32.5 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla se calentó durante 48 h a 70 °C. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 20-45µm 45g MATREX, Fase móvil: Heptano al 38%, MeOH al 12% (+10% NH₄OH), EtOAc al 50%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 200 mg del intermedio **34** (5%).



20 b- **Síntesis del Compuesto 11**

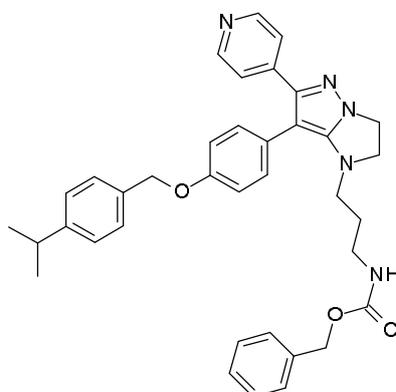
- 25 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (46 µl, 0.6 mmol) una solución del **34** (200 mg, 0.35 mmol), Et₃N (0.27 ml, 2 mmol) en ACN (5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 220 mg. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 20-45µm 12g, GRACE, Fase móvil: 95/5/0.1, DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 23 mg de un residuo que se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: sílice pura irregular 40g, Fase móvil: NH₄OH al 0.5%, DCM al 94% y MeOH al 6%). Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 13mg del **Compuesto 11** (8%).

Ejemplo A12: Preparación del Co. 12



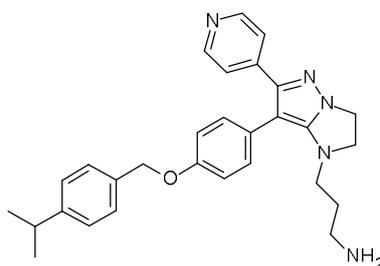
a- **Síntesis del intermedio 35:**

5 A una solución del **4** (1.48g, 3.8 mmol) y 3-[(benciloxicarbonil)amino]propionaldehído(1.2 g, 5.8 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.5 g, 11.5 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2.5 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de y una solución acuosa saturada de NaCl y se añadió DCM . La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 40g Interchim, fase móvil: DCM al 94%, MeOH al 6%, NH_4OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.1 g del intermedio **35**, aceite incoloro (50%).



b- **Síntesis del intermedio 36:**

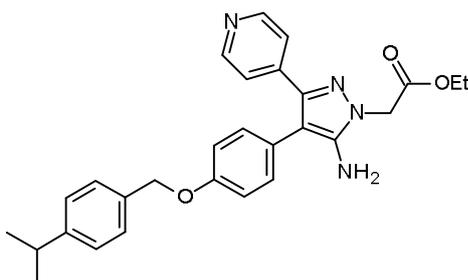
10 A una solución del **35** (1.1 g, 1.9 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron DIPEA (0.82 ml, 4.8 mmol) y el **5** (1.1 g, 2.4 mmol). La solución se calentó a 90 °C durante una noche después se enfrió hasta t.a. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (dos veces). La capa orgánica se separó, dejó secar sobre MgSO_4 , se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 40g, GraceResolv, Gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH , de 100/0/0 a 95/5/0.1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 120 mg del intermedio **36**, aceite incoloro (10%).



c- **Síntesis del Compuesto 12**

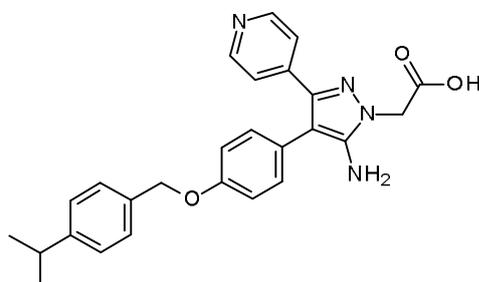
20 Se añadió gota a gota TBAF (0.7 ml, 1.0 mmol) a una solución del **36** (0.12 g, 0.14 mmol) en THF (3.4 ml) a t.a. La mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró para dar 320 mg, aceite de color púrpura. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: sílice pura irregular 40g, Fase móvil: NH_4OH al 0.5%, DCM al 92% y MeOH al 8%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 57 mg. El residuo se purificó mediante SFC aquiral (Fase estacionaria: 2-etilpiridina 6 μm 150x21.2mm, Fase móvil: CO_2 al 80%, MeOH al 20% ($i\text{PrNH}_2$ al 0.3%)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 42 mg de residuo que se recogió en ACN y agua (1/5, 20 ml) y se liofilizó para dar 35 mg del **Compuesto 12**, polvo de color gris (54%).

25 Ejemplo A13: Preparación del Co. 13



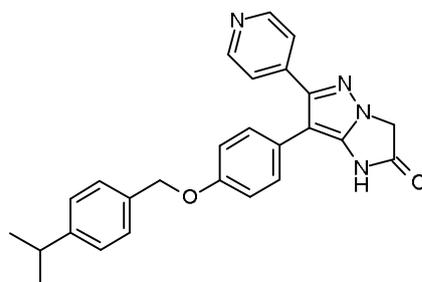
a- **Síntesis del intermedio 37:**

A una solución de **4** (100 mg, 0.26 mmol) en DMF seco (1.5 ml) se le añadió NaH al 60% (11.4 mg, 0.29 mmol). Después de 15 min, se añadió cloroacetato de etilo (30.8 μ l, 0.29 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron al vacío para proporcionar 140 mg que se trituraron en Et₂O y se retiraron por filtración para proporcionar 103 mg del intermedio **37**, sólido de color amarillo (84%).



b- **Síntesis del intermedio 38:**

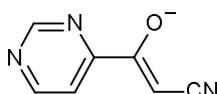
A una solución de **37** (337 mg, 0.72 mmol) en una mezcla de EtOH (6.5 ml) y H₂O (6.5 ml) se le añadió KOH (402 mg, 7.16 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h y se enfrió hasta t.a. Después de la evaporación a presión reducida, el material en bruto se recogió en HCl 1 N y el precipitado de color amarillo se filtró para proporcionar 339 mg del intermedio **38**, polvo de color amarillo (cuantitativo).



c- **Síntesis del Compuesto 13**

A una mezcla de **38** (297 mg, 0.62 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió sucesivamente EDCI (192 mg, 1.24 mmol), HOBT (92.1 mg, 0.68 mmol) y gota a gota Et₃N (0.27 ml, 1.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche y se diluyó con agua. La fase orgánica se extrajo con DCM (3x75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10% de KHSO₄ (50 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó al vacío y proporcionó 102 mg de sólido de color amarillo que se trituró en iPr₂O, y se retiró por filtración y se secó para proporcionar 85 mg del **Compuesto 13**, sólido de color amarillo (32%). p.f. = 157 °C, 248 °C (polimorfo, DSC).

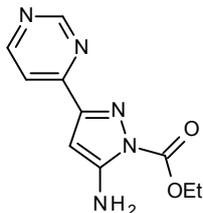
20 **Ejemplo A14: Preparación del Co. 14**



a- **Síntesis del intermedio 39:**

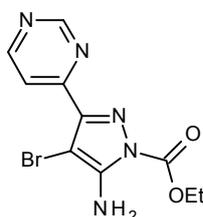
A una solución de pirimidin-4-carboxilato de metilo (10.0 g, 72.4 mmol) y ACN (1.89 ml, 36.2 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió lentamente 2-metil-2-butóxido de potasio en tolueno (16.8 ml, 29.0 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18h, se detuvo con agua y se evaporó al vacío. El sólido se recogió con un mínimo de EtOH frío, se filtró en una frita de vidrio, se lavó con Et₂O (3 veces) y se secó para dar 5.55g del intermedio **39**, sólido de color

pardo (83%). El intermedio 39 se usó sin purificación en la siguiente etapa de reacción.



b- Síntesis del intermedio 40:

5 A una suspensión de **39** (5.55 g, 30.0 mmol) en EtOH (64 ml) se le añadieron carbazato de etilo (4.78 g, 45.9 mmol) y HCl al 37% en H₂O (3.52 ml, 42.2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1h, después se enfrió hasta t.a. El precipitado se filtró en una frita de vidrio y se enjuagó con EtOH. El filtrado se evaporó al vacío y se recogió en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 3.68 g del intermedio **40**, aceite de color amarillo que se cristalizó (53%).



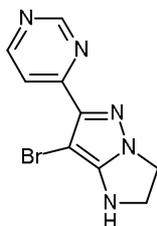
c- Síntesis del intermedio 41:

10 A una solución de **40** (3.68 g, 15.8 mmol) en DCM (140 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NBS (3.09 g, 17.4mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1h, después se añadió agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo que se trituroó en Et₂O y se secó al vacío para dar 4.24 g del intermedio **41**, sólido de color pardo (86%).



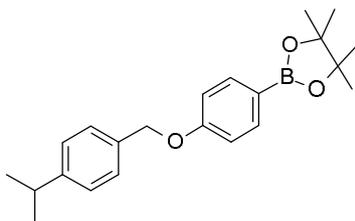
d- Síntesis del intermedio 42:

15 A una solución de **41** (4.24 g, 13.6 mmol) en MeOH (130 ml) se le añadió Et₃N (18.9 ml, 136 mmol), la solución se agitó a t.a. durante 18 h y el disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se diluyó en un mínimo de DCM y se añadió Et₂O. El precipitado formado se filtró en una frita de vidrio para dar un residuo sólido de color pardo. El filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo que se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 80g Grace, depósito sólido, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.18 g del intermedio **42**, sólido de color blanco (36%).



e- Síntesis del intermedio 43:

25 A una solución del **42** (1.15 g, 4.79 mmol) en DMF (18 ml) se le añadieron DIPEA (2.06 ml, 12.0 mmol) y el **5** (1.69 g, 5.75 mmol). La solución se calentó a 90 °C durante 18 h después se enfrió hasta t.a. y se evaporó al vacío para dar 4.22 g de aceite de color negro. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 120g Grace, depósito sólido, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 448 mg del intermedio **43**, sólido de color blanquecino (35%).



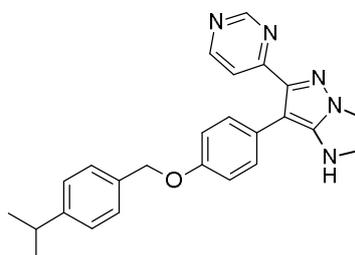
f- **Síntesis del intermedio 44:**

▪ Primer método:

A una suspensión de pinacol éster del ácido 4-hidroxibencenoborónico (5.00 g, 22.7 mmol), 4-(1-metiletil)-bencenometanol (5.12 g, 34.1 mmol), y PPh_3 soportado (8.94 g ; 34.1 mmol) en DCM seco (150 ml) se le añadió DBAD (7.85 g, 34.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo (27 g), aceite de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm , 150g, fase móvil: Heptano al 90%, EtOAc al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 8.00 g del intermedio **44**, goma de color blanco (cuantitativa).

▪ Segundo método:

Una solución de bromuro de 4-isopropilbencilo (7.00 g, 31.8 mmol) en ACN (75 ml) se trató con K_2CO_3 (5.28 g, 38.2 mmol) y pinacol éster del ácido 4-hidroxibencenoborónico (6.03 ml, 35.0 mmol) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró en un lecho de Celite® y se enjuagó con DCM. Los disolventes se evaporaron a un volumen de 100 ml y se añadieron Et_2O y heptano. Los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar 12.36 g de residuo sólido de color amarillo. Este residuo se purificó por CL preparativa (Regular SiOH 50 μm , 220g Grace, gradiente de fase móvil: de Heptano al 100% a o Heptano al 80%, EtOAc al 20%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 9.88 g del intermedio **44**, sólido pegajoso de color blanco (88%).



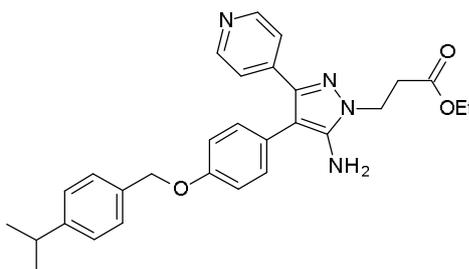
g- **Síntesis del Compuesto 14**

Una mezcla del **43** (150 mg, 564 μmol), **44** (200 mg, 564 μmol) y K_3PO_4 (479 mg, 2.26 mmol) en 1,4-dioxano (5.60 ml) y H_2O (1.20 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N_2 . Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30.1 mg, 28.2 μmol) y $\text{P}(\text{tBu})_3\cdot\text{HBF}_4$ (16.4 mg, 56.4 μmol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 866 mg de residuo de color pardo. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: Sílice pura esférica 5 μm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de Heptano al 71%, MeOH al 1% (+10% de NH_4OH), EtOAc al 28% a Heptano al 0%, MeOH al 20% (+10% de NH_4OH), EtOAc al 80%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar un aceite incoloro que se trituró en Et_2O y se secó al vacío para dar 36 mg del **Compuesto 14**, sólido de color amarillo pálido (16%). p.f. = 109 °C (dsc).

Ejemplo A15: Preparación del Co. 15

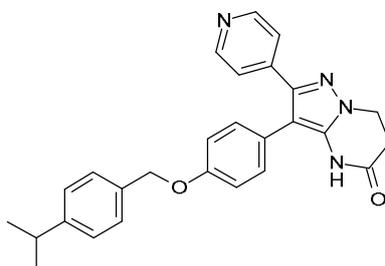
Una mezcla del **43** (150 mg, 564 μmol), **18** (209 mg, 564 μmol) y K_3PO_4 (479 mg, 2.26 mmol) en 1,4-dioxano (5.60 ml) y H_2O (1.20 ml) en un tubo sellado herméticamente se purgó con N_2 . Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30.1 mg, 28.2 μmol) y $\text{P}(\text{tBu})_3\cdot\text{HBF}_4$ (16.4 mg, 56.4 μmol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 350 mg. El residuo se purificó por CL preparativa (Fase estacionaria: Sílice pura esférica 5 μm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de Heptano al 71%, MeOH al 1% (+10% de NH_4OH), EtOAc al 28% a Heptano al 0%, MeOH al 20% (+10% de NH_4OH), EtOAc al 80%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar un aceite incoloro que se trituró en Et_2O y se secó al vacío para dar 11 mg del **Compuesto 15**, espuma de color amarillo (5%).

Ejemplo A16: Preparación del Co. 16



a- **Síntesis del intermedio 45:**

5 A una suspensión del **4** (2.00 g, 5.20 mmol) en piridina (838 μ l) se le añadió acrilato de etilo (11.0 ml, 10.3 mmol). La reacción se calentó a 150 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 1 h [tiempo de retención fijado]. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con Et₂O para dar 1.50 g del intermedio **45**, sólido de color blanco (60%). El Int. 45 se usó sin purificación en la siguiente etapa de reacción.

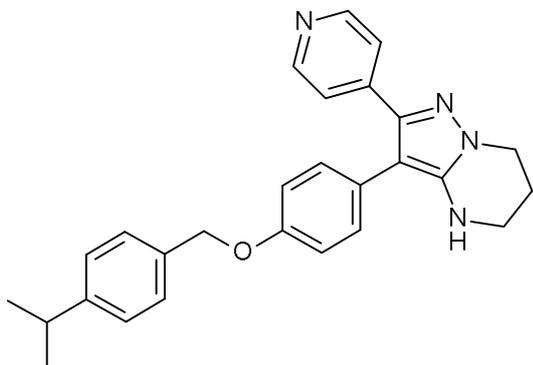


b- **Síntesis del Compuesto 16**

10 A una mezcla en agitación del **45** (478 mg, 0.986 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1.61 g, 4.93 mmol). Después de 1h30, la reacción se evaporó a sequedad y se recogió en DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 771 mg de sólido de color beis. El sólido se disolvió en ACN (20 ml) y se añadió iPr₂O (100 ml). El precipitado se separó por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 229 mg de sólido de color beis que se purificaron por CL preparativa (SiOH regular 50 μ m, 24g Grace, carga en seco, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 60%, acetona al 40%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 85 mg del **Compuesto 16**, sólido de color blanco (20%). p.f. = 290 °C (dsc).

Ejemplo A17: Preparación del Co. 17 y del Co. A

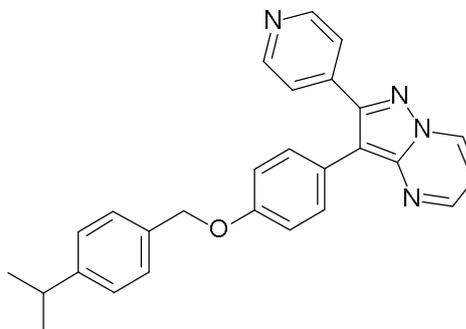
▪ **Primer método:**



20 A una mezcla del **Compuesto 16** (175 mg, 0.399 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota un complejo borano tetrahidrofurano (2.00 ml, 1.99 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 2 h y se enfrió hasta t.a. Después, se añadió cuidadosamente MeOH (2 ml) antes de la adición de HCl 6 N (2 ml). La solución homogénea se agitó a t.a. durante 30 min y se evaporó al vacío. Después, la mezcla en bruto se basificó con una solución al 30% de NaOH hasta pH 14. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar 98 mg de sólido de color amarillo claro. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH regular 50 μ m, 24g Grace, muestra sólida, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 60%, Acetona al 40%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se trituró en Et₂O, se filtró y se secó para dar 36 mg del

Compuesto 17, polvo de color blanco (21%). p.f. = 205 °C (dsc).

▪ **Segundo método:**



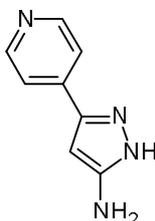
a- **Síntesis del Compuesto A (Co. de fórmula (I'))**

- 5 A una solución de **4** (5.00 g, 13.0 mmol) en ácido acético (50 ml) se le añadió 1,1,3,3-tetrametoxipropano (2.57 ml, 15.6 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se coevaporó con tolueno (3 veces). El residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 5.43 g del **Compuesto A**, sólido de color pardo (99%). Se usó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b- **Síntesis del Co. 17**

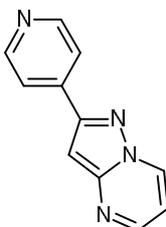
- 10 A una mezcla del **Compuesto A** (600 mg, 1.43 mmol) en EtOH (6 ml) a t.a. se le añadió NaBH₄ (108 mg, 2.85 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, después se enfrió hasta t.a., se inactivó con agua y se evaporó hasta sequedad. Se añadió DCM al residuo y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 600 mg del **Co. 17**, sólido de color amarillo (99%).

Ejemplo A18: Preparación del Co. 18 y del Co. B



15 a- **Síntesis del intermedio 47:**

- 20 A una solución del **6** (500 mg, 2.71 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C se le añadieron HCl al 37% en agua (0.25 ml) y carbazato de etilo (339 mg, 3.26 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 18 h y después se añadió K₂CO₃ (225 mg, 1.63 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h y después se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío para dar 315 mg que se trituraron en Et₂O y se filtraron en una frita de vidrio para dar 161 mg del intermedio **47**, sólido de color blanco (37%).



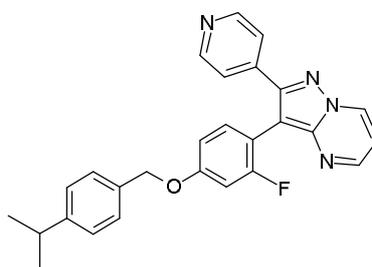
b- **Síntesis del intermedio 48:**

- 25 A una solución de **47** (161 mg, 1.00 mmol) en ácido acético (2.8 ml) se le añadió 1,1,3,3-tetrametoxipropano (0.199 ml, 1.21 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 16h, después, se evaporó al vacío y se coevaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en DCM y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 189 mg del intermedio **48**, sólido de color beis (96%).



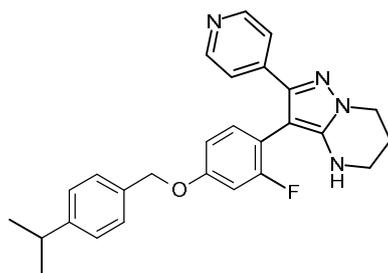
c- **Síntesis del intermedio 49:**

5 A una solución del **48** (560 mg, 2.85 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió gota a gota NBS (533 mg, 3.00 mmol) en ACN (10 ml) a t.a. La solución se agitó a t.a. durante 1 h y el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ al residuo, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 900 mg del intermedio **49** en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo).



d- **Síntesis del Compuesto B (Co. de fórmula (I'))**

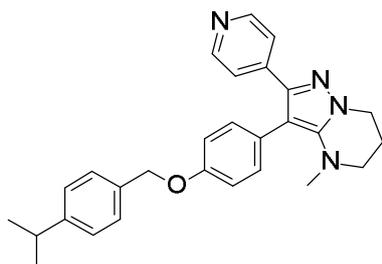
10 En un tubo sellado herméticamente, una mezcla del **49** (470 mg, 1.71 mmol), **18** (949 mg, 2.56 mmol) y K₃PO₄ (1.45 g, 6.83 mmol) en 1,4-dioxano (7.50 ml) y H₂O (2.70 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ (140 mg, 171 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. El material en bruto material se diluyó en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 986mg del aceite de color pardo. Este aceite y otro lote (con 100 mg de reactante **49** en las mismas condiciones) se combinaron y se purificaron por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 90%, acetona al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 635 mg de aceite de color amarillo que se cristalizó. El residuo se trituro una vez en Et₂O, dos veces en pentano, y se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 517mg del **Compuesto B**, sólido de color amarillo pálido (57%). p.f. = 187 °C (DSC).



e- **Síntesis del Co. 18**

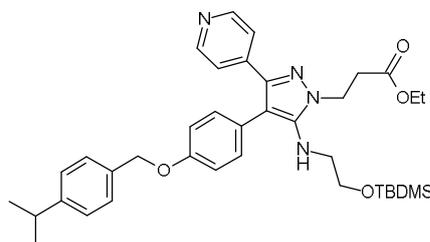
20 A una mezcla de **Compuesto B** (100 mg, 0.228 mmol) en EtOH (1 ml) a ta se le añadió NaBH₄ (17 mg, 0.456 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1h, y después se enfrió hasta t.a. Esta mezcla y otro lote en las mismas condiciones, con las mismas cantidades, se combinaron, se inactivo con agua y se evaporó hasta sequedad. Se añadió DCM al residuo y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo que se cristalizó. El producto se trituro en Et₂O y se filtró en una frita de vidrio para dar 108 mg de un sólido de color amarillo pálido. El sólido y el filtrado se combinaron y purificaron por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 24g Grace, gradiente de fase móvil: del DCM al 100% a DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar un aceite de color amarillo pálido que se trituro en Et₂O. El sólido de color blanquecino se filtró y se filtró al vacío para dar 143 mg del **Compuesto 18** (71%). p.f. = 188 °C (DSC).

30 Ejemplo A19: Preparación del Co. 19



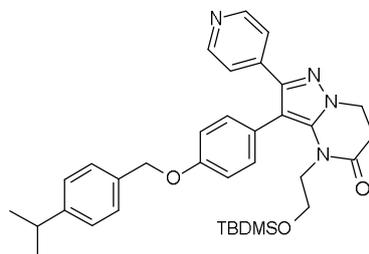
A una solución del **Compuesto 17** (300 mg, 0.707 mmol) en DCM (7.2 ml) se le añadieron paraformaldehído (21 mg, 2 equiv. de monómero) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (600 mg, 2.83 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h. Después, se añadieron paraformaldehído (21 mg, 2 equiv. de monómero) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (300mg, 1.41mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a t.a., se añadieron agua y DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar un residuo. Este residuo y otro lote (con 50 mg del Co. 17 en las mismas condiciones) se combinaron y se purificaron por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 10g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM al 70%, EtOAc al 30% al DCM al 20%, EtOAc al 80%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar un aceite incoloro que se trituró en Et_2O , se filtró y se secó para dar 226 mg de sólido de color blanquecino. Este sólido se purificó de nuevo por SFC aquiral (Fase estacionaria: Chiralpak IA 5 μm 250*20mm, fase móvil: 70% de CO_2 , 30% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar un aceite incoloro que se trituró en Et_2O , se filtraron y se secaron para dar 137 mg de producto que se calentó cuidadosamente en un mínimo de MeOH hasta que se completó la disolución. Después, el disolvente se dejó evaporar lentamente durante una noche a t.a. El sólido se secó al vacío (45 °C) durante una noche para dar 134 mg del **Compuesto 19**, sólido de color blanco (37%). p.f. = 120 °C (DSC).

Ejemplo A20: Preparación del Co. 20



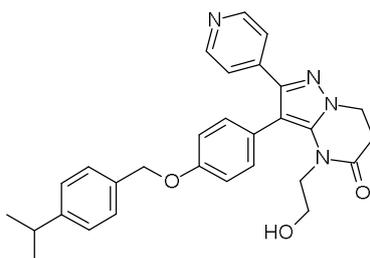
a- Síntesis del intermedio 51:

A una solución del **45** (1.50 g, 3.10 mmol) en DCE (30 ml) se le añadieron (terc-butildimetilsililoxi)acetato (1.17 ml, 6.19 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.62 g, 12.4 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 96 h. Se añadieron agua y DCM a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 4.3 g del residuo de color amarillo. El residuo se trituró en Et_2O , el precipitado se retiró por filtración en una frita de vidrio y se lavó con Et_2O (dos veces). El filtrado se evaporó al vacío para dar 2.68 g del intermedio **51**, aceite de color amarillo (cuantitativo; pureza del 91%).



b- Síntesis del intermedio 52:

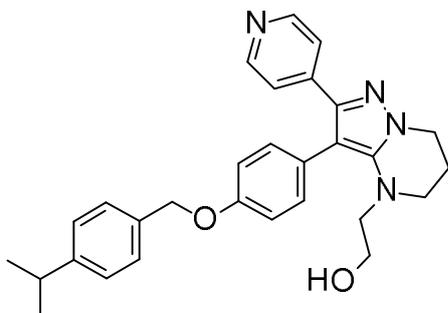
A una suspensión del **51** (1.30 g; impuro) en MeOH (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2.27 g, 6.98 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El sólido obtenido se trituró en Et_2O y se filtró en una frita de vidrio para dar un sólido de color blanco. El filtrado se evaporó al vacío para dar 660 mg de un aceite de color amarillo pálido que se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 255 mg del intermedio **52**, aceite incoloro y 17 mg del **Compuesto 20**, sólido de color blanco (3%).



c- **Síntesis del Compuesto 20**

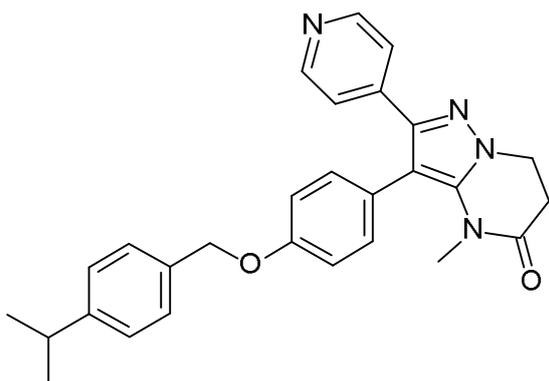
A una solución del **52** (255 mg, 0.427 mmol) en THF (4.30 ml) a 0 °C se le añadió TBAF (430 µl, 0.430 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2h y a t.a. durante 20 h. La mezcla en bruto se diluyó con agua y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 216 mg de un sólido de color blanco. Se combinaron 216 mg y 17 mg (obtenidos en la etapa previa) para dar 233 mg que se recristalizaron, se calentaron cuidadosamente en un mínimo de EtOH hasta completar la disolución. Después de enfriarse, el precipitado se filtró en una frita de vidrio y el sólido se lavó con Et₂O (dos veces), después se secó a alto vacío a 50 °C durante 18 h para dar 178 mg del **Compuesto 20**, sólido de color blanco (81%). p.f. = 205 °C (DSC).

10 **Ejemplo A21: Preparación del Co. 21**



A una solución del **52** (500 mg, 838 µmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota BH₃.THF (4.20 ml, 4.20 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 2 h y se enfrió hasta t.a. Se añadió una solución acuosa 3 N de HCl y la solución se agitó durante 15 min. Después, se añadió una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ para alcanzar un pH 10 y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 510 mg de un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 24g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 58 mg de aceite incoloro (impuro) y 369 mg de aceite de color amarillo que se disolvió en DCM y se añadió una solución acuosa 3 N de HCl. La mezcla se agitó durante 96 h, después se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 234 mg de un aceite de color amarillo pálido que se trituró en Et₂O. El precipitado se filtró en una frita de vidrio y el sólido se secó a alto vacío a 50 °C durante 2 h para dar 175 mg del **Compuesto 21**, sólido de color amarillo (45%). p.f. = 147 °C (dsc).

25 **Ejemplo A22: Preparación del Co. 22**



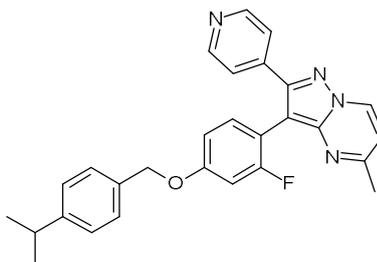
- 5 A una solución del **Compuesto 16** (300 mg, 0.684 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió óxido de plata (I) (160 mg, 0.684 mmol) y MeI (44.8 μ l, 0.718 mmol). La reacción se agitó durante 5 h a t.a. y se diluyó con DCM. El material en bruto se filtró en un lecho de sílice y se lavó con DCM (25 ml) y MeOH al 10% en DCM (25 ml). El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 320 mg de un residuo que se purificó por CL preparativa (SiOH regular 50 μ m, 24g Grace, carga en seco, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 90%, Metanol al 10%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se trituró en Et₂O, se retiró por filtración y se secó para dar 92 mg del **Compuesto 22**, polvo de color blanco (30%). p.f. = 160 °C (dsc).

Ejemplo A23: Preparación del Co. 23, del Co. C y del Co. D



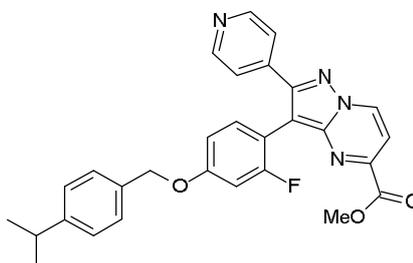
a- Síntesis del intermedio 53:

- 10 Una solución del **9** (730 mg, 3.05 mmol) y acetato de acetilacetadehidimetilo (807 μ l, 6.11 mmol) en EtOH (15 ml) y ácido acético (175 μ l, 3.05 mmol) se agitó a 50 °C durante 17 h. La m.r. se concentró y se filtró en una frita de vidrio. El sólido se lavó con Et₂O para dar 650 mg del intermedio **53**, sólido de color blanco (74%).



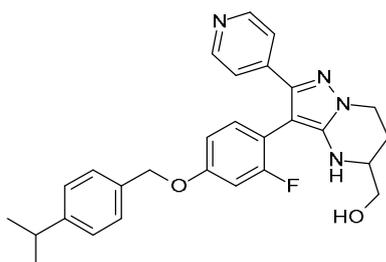
b- Síntesis del Co. C (Co. de fórmula (I')) :

- 15 Una solución del **53** (625 mg, 2.16 mmol) y del **18** (1.20 g, 3.24 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (4 ml) se trató con K₃PO₄ (1.15 g, 5.40 mmol) y se purgó con N₂. Después, se añadió PdCl₂(dppf)₂ (142 mg, 173 μ mol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 25 minutos [tiempo de retención fijado]. La mezcla en bruto se diluyó en DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 50g, Merck, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 550 mg del **Compuesto C**, sólido de color beis (56%).



c- Síntesis del Co. D (Co. de fórmula (I')) :

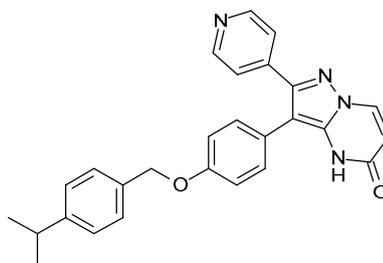
- 25 Una solución del **Compuesto C** (550 mg, 1.22 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se trató con dióxido de selenio (405 mg, 3.65 mmol) y se agitó a 80 °C durante 17 h. Después, la m.r. se filtró y se evaporó al vacío para dar 640 mg de un sólido de color pardo. Este sólido se disolvió en MeOH (15 ml) y se trató con H₂SO₄ (26 μ l, 0.486 mmol). La m.r. se agitó a 80 °C durante 4 h. La m.r. se diluyó con DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 580 mg del **Compuesto D**, sólido de color amarillo (96%).



d- **Síntesis del Co. 23**

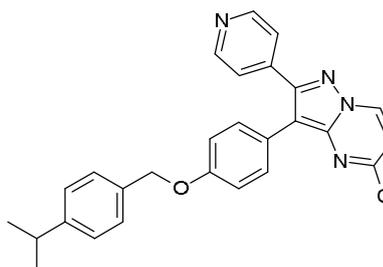
5 A una solución del **Compuesto D** (580 mg, 1.17 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) en un tubo sellado herméticamente, se le añadieron cloruro de calcio (519 mg, 4.67 mmol) y NaBH₄ (354 mg, 9.35 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 minutos. Después de enfriarse a t.a., se añadieron agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, Grace, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 92%, MeOH al 8%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 195 mg del **Compuesto 23**, sólido de color blanco (35%).

Ejemplo A24: Preparación del Co. 24, del Co. E, del Co. F y del Co. G



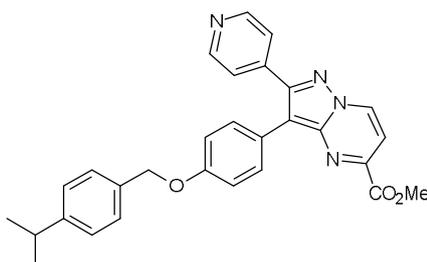
10 a- **Síntesis del Co. E (Co. de fórmula (I')):**

15 A una suspensión del **4** (100 mg, 0.26 mmol) y 1,3-dimetiluracilo (104 mg, 0.742 mmol) en 2-metil-2-butanol (2.5 ml) se le añadió etóxido de sodio (0.253 ml, 0.78 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante una noche y se enfrió hasta t.a. Se añadió agua a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar 120 mg. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH regular 50 μm, 30 g Merck, carga líquida, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 80 mg del **Compuesto E**, polvo de color beis (70%). p.f. = 243 °C (dsc).



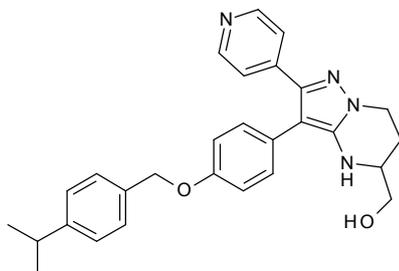
b- **Síntesis del Co. F (Co. de fórmula (I')):**

20 A una suspensión del **Compuesto E** (1.31 g, 3.00 mmol) en DCE (30 ml) se le añadieron SOCl₂ (2.18 ml, 30.0 mmol) y DMF (0.232 ml, 3.00 mmol). La m.r. se agitó a 100 °C durante una noche, se enfrió hasta t.a. y se evaporó al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno (3 veces) para proporcionar un sólido de color naranja que se trituró en Et₂O y se retiró por filtración para proporcionar 1.21 g del **Compuesto F**, sólido de color naranja (88%).



c- **Síntesis del Co. G (Co. de fórmula (I')):**

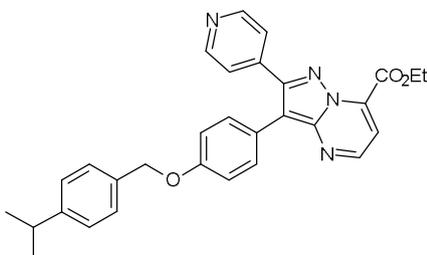
A una mezcla del **Compuesto F** (1.20 g, 2.64 mmol) y Et₃N (1.47 ml, 10.6 mmol) en MeOH (45 ml) en un reactor sellado herméticamente de acero inoxidable, se le añadieron Pd(OAc)₂ (29.6 mg, 0.132 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (105 mg, 0.264 mmol). El reactor se cerró cuidadosamente y se purgó con CO (3 veces). Después, la reacción se agitó a 100 °C durante una noche en atmósfera de CO (100 psi). La reacción se enfrió hasta t.a., se diluyó con DCM y se filtró en un lecho de sílice. Se añadió sílice al filtrado y la mezcla se evaporó al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 120g Grace, depósito sólido, gradiente de fase móvil: de heptano al 50%, EtOAc al 50% a heptano al 30%, EtOAc al 70%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.00 g del **Compuesto G**, sólido de color naranja (79%).



d- **Síntesis del Co. 24:**

A una solución del **Compuesto G** (300 mg, 0.627 mmol) en THF seco (6 ml) y MeOH seco (6 ml) en un tubo sellado herméticamente, se le añadieron cloruro de calcio (278 mg, 2.51 mmol) y NaBH₄ (190 mg, 5.02mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 5 min. Después de enfriarse a t.a., se añadió agua y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió DCM al residuo y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 434 mg de un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 90%, iPrOH al 10%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 316 mg de un sólido de color blanco. Este sólido se puso en un vial y se volvió a cristalizar en un mínimo de MeOH. Después de enfriarse, el sólido obtenido se secó al vacío (50 °C) durante 2 h para dar 269 mg de un sólido de color blanco. Este sólido se volvió a cristalizar a partir de ACN. El precipitado se filtró en una frita de vidrio y el filtrado se evaporó al vacío. La recristalización se repitió una vez. El sólido se secó a alto vacío a 55 °C durante 3 h para dar 165 mg del **Compuesto 24**, sólido de color blanco (58%). p.f. = 199 °C (DSC).

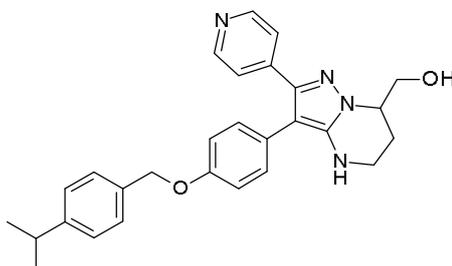
Ejemplo A25: Preparación del Co. 25 y del Co. H



a- **Síntesis del Co. H (Co. de fórmula (I')):**

Una mezcla de piruvato de etilo (0.173 ml, 1.56 mmol) y dimetil acetato de N,N-dimetilformamida (0.207 ml, 1.56 mmol) se calentó a 100 °C durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió hasta t.a. y se añadieron ácido acético (5 ml) y **4** (500 mg, 1.30 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se coevaporó con tolueno (3 veces). El material en bruto se recogió en DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar 365 mg de un aceite de color amarillo oscuro. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH regular 50 μm, 24g Grace, carga líquida, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 60%, EtOAc al 40%). Las fracciones puras se recogieron y el

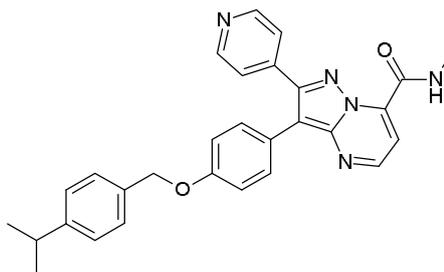
disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 140 mg del Compuesto **H**, polvo de color naranja (22%). p.f. = 128 °C y 140 °C polimorfo(DSC).



b- Síntesis del Co. 25

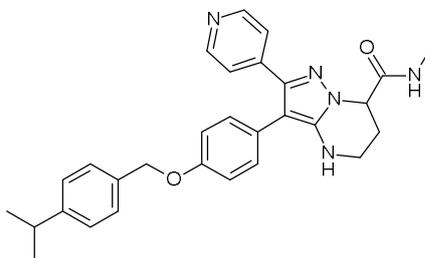
5 A una suspensión del Compuesto **H** (110 mg, 0.223 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió NaBH₄ (16.9 mg, 0.447 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h y se enfrió hasta t.a. Se añadió agua y la mezcla se evaporó a sequedad. Después, el residuo se recogió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar 152 mg de un sólido de color beis. El material en bruto se combinó con otro lote (con 30mg del Compuesto H como reactante en las mismas condiciones) y se purificó por CL preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 24g Grace Resolv, gradiente de fase móvil: de DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 60 mg del Compuesto **25**, sólido de color beis pálido (46%). p.f. = 155 °C (dsc).

Ejemplo A26: Preparación del Co. 26 y del Co. J



a- Síntesis del Co. J (Co. de fórmula (I')):

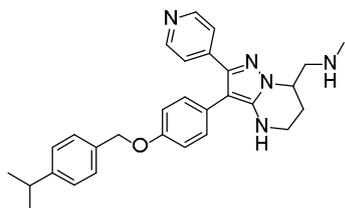
15 Una mezcla del Compuesto **H** (386 mg, 0.807 mmol) en metilamina en THF 2 M (8.07 ml, 16.1 mmol) se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 1 h [tiempo de retención fijado]. Después de enfriarse hasta t.a., la mezcla se evaporó a sequedad para proporcionar 380 mg de un aceite de color naranja oscuro. La mezcla en bruto se purificó por CL preparativa (SiOH regular 50 µm, 24g Grace, muestra sólida, fase móvil: DCM al 100% a DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 159 mg de un sólido de color amarillo (41%). Este sólido se trituró en Et₂O y se retiró por filtración y se secó para dar 101 mg del Compuesto **J**, sólido de color amarillo (26%). p.f. = 207 °C (dsc).



b- Síntesis del Compuesto 26

25 A una suspensión del Compuesto **J** (86 mg, 0.18 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió NaBH₄ (13.6 mg, 0.36 mmol). La m.r. se agitó a 80 °C durante 30 min y después se enfrió hasta t.a. La mezcla se inactivó con agua y se evaporó a sequedad a presión reducida. La mezcla en bruto se recogió en DCM y se lavó con agua, una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El aceite se recogió en Et₂O y heptano. La solución se evaporó al vacío para proporcionar 86 mg del Compuesto **26**, sólido de color beis pálido (99%).

Ejemplo A27: Preparación del Co. 27

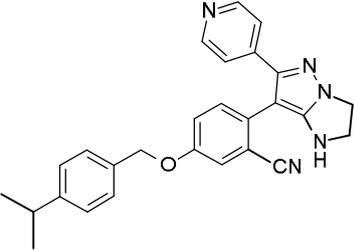
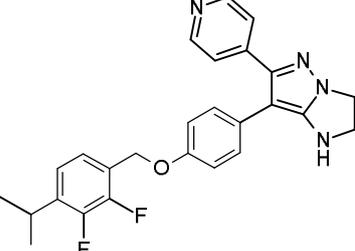
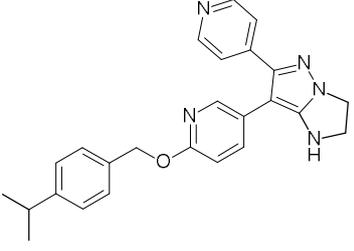
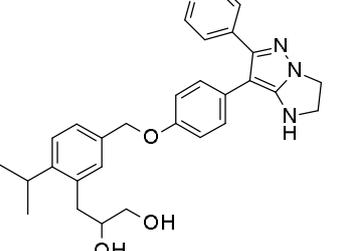
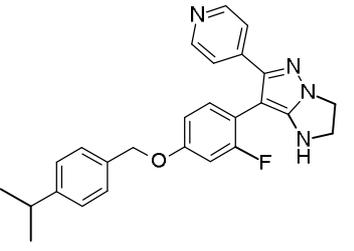
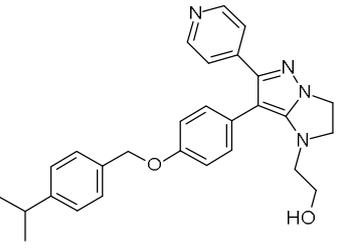
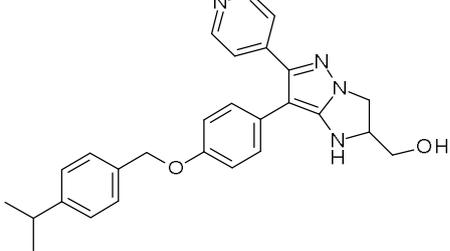
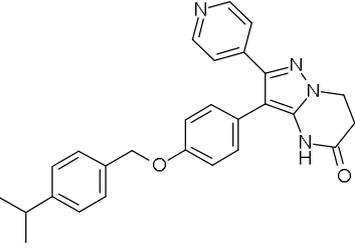
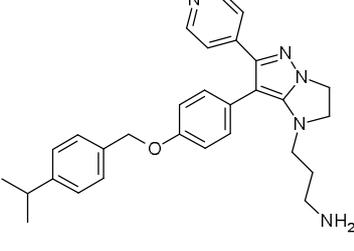
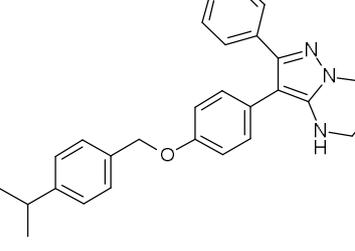


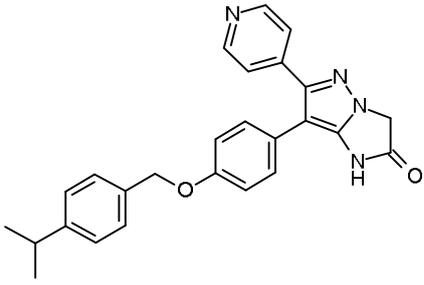
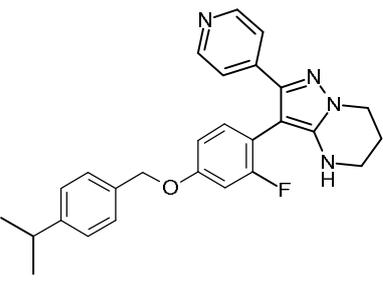
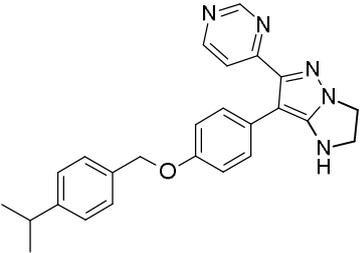
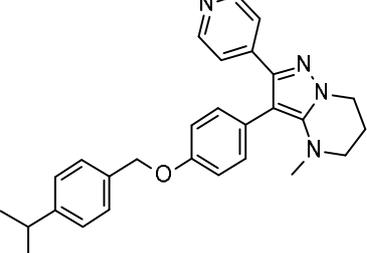
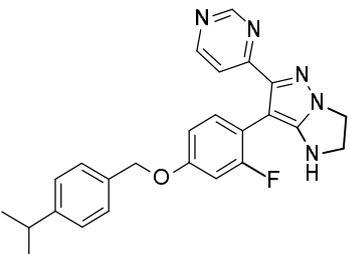
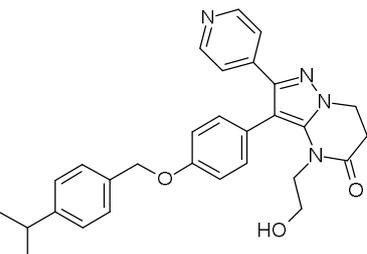
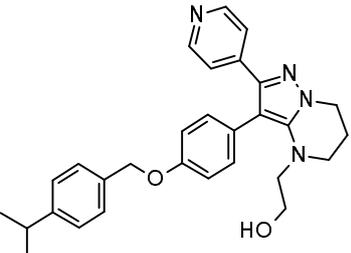
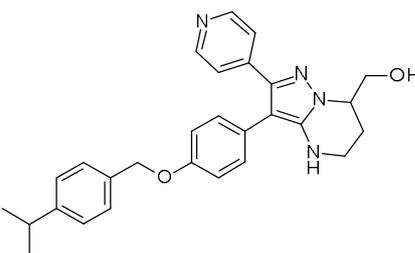
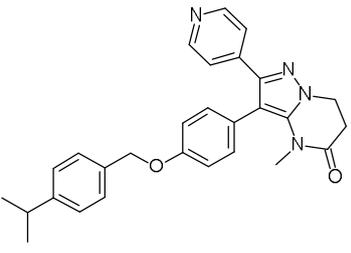
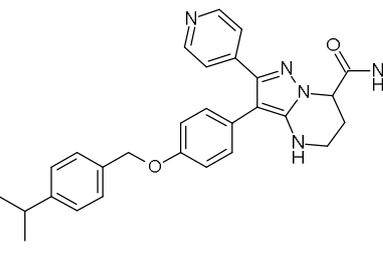
A una solución del **Compuesto 26** (343 mg, 0.712 mmol) en THF seco (8.5 ml) en N₂ se le añadió BH₃.THF (3.56 ml, 3.56 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 3 h y se enfrió hasta t.a. Después, se añadieron cuidadosamente MeOH y HCl 3 N y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió una solución al 10% de K₂CO₃ hasta pH 9. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se recogió en agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío para dar 336 mg de un sólido de color amarillo. El residuo se purificó por CL preparativa (SiOH regular 50 µm, 12g Grace, carga sólida, fase móvil: DCM al 100% a DCM al 80%, MeOH al 20%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 67 mg de un sólido de color blanquecino. El sólido se purificó por fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm, Gradiente de fase móvil: de HCOONH₄ al 70% solución acuosa p/p al 0.5% (pH = 4.5), ACN al 30% a ACN al 100%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 15 mg del **Compuesto 27** (0.8 HCOOH) en forma de un sólido de color beis (4%).

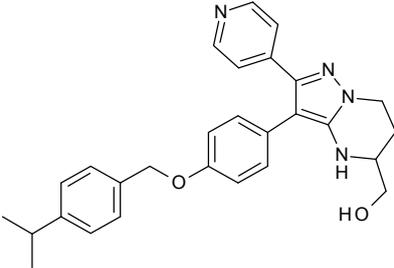
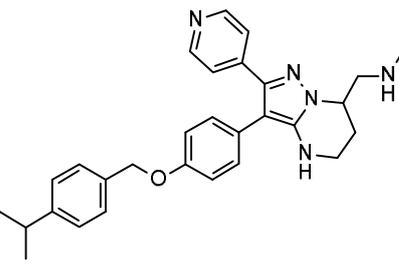
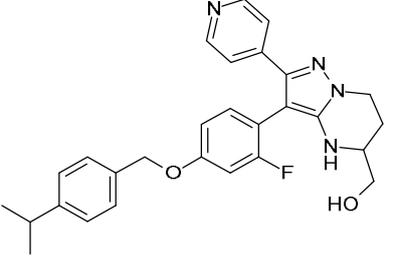
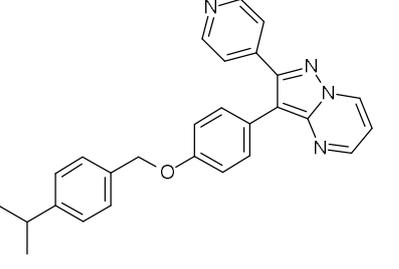
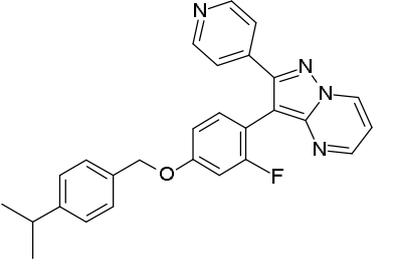
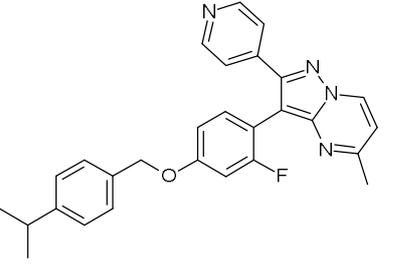
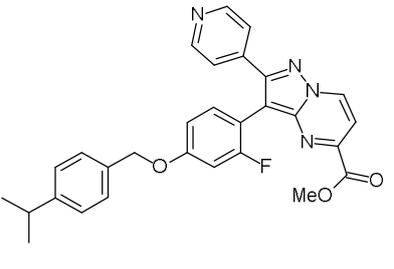
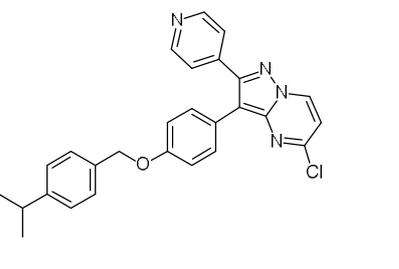
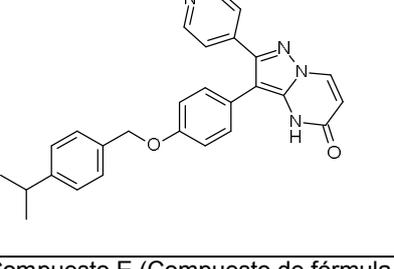
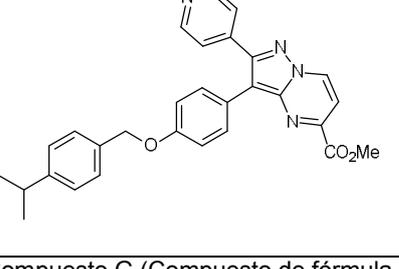
Se han preparado los compuestos enumerados en la Tabla 1 a continuación. Los valores de la estequiometría salina o contenido ácido en los compuestos tal como se proporcionan en el presente documento, son los obtenidos experimentalmente y pueden variar dependiendo del método analítico usado (para el compuesto 27, se usó ¹H NMR). En los casos en los que no se indique ninguna forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre. Las formas salinas de las bases libres pueden obtenerse fácilmente usando procedimientos típicos conocidos por los expertos en la materia.

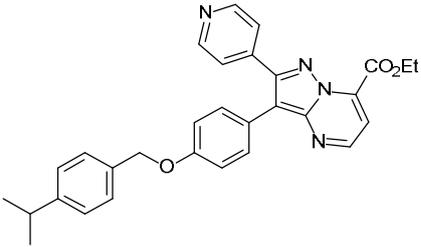
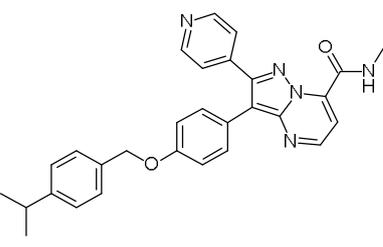
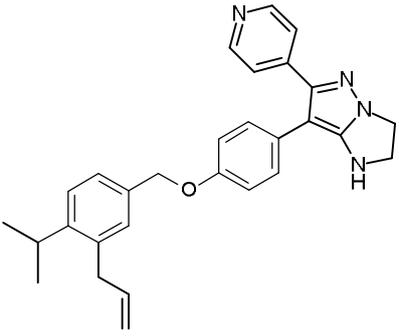
20 **Tabla 1:** Compuestos

Compuesto 1; Método A1	Compuesto 6; Método A6
Compuesto 2; Método A2	Compuesto 7; Método A7

	
Compuesto 3; Método A3	Compuesto 8; Método A8
	
Compuesto 4; Método A4	Compuesto 9; Método A9
	
Compuesto 5; Método A5	Compuesto 10; Método A10
	
Compuesto 11; Método A11	Compuesto 16; Método A16
	
Compuesto 12; Método A12	Compuesto 17; Método A17

	
Compuesto 13; Método A13	Compuesto 18; Método A18
	
Compuesto 14; Método A14	Compuesto 19; Método A19
	
Compuesto 15; Método A15	Compuesto 20; Método A20
	
Compuesto 21; Método A21	Compuesto 25; Método A25
	
Compuesto 22; Método A22	Compuesto 26; Método A26

	
Compuesto 24; Método A24	Compuesto 27; Método A27 0.8 HCOOH
	
Compuesto 23; Método A23	Compuesto A (Compuesto de fórmula I'); Método A17
	
Compuesto B (Compuesto de fórmula I'); Método A18	Compuesto C (Compuesto de fórmula I'); Método A23
	
Compuesto D (Compuesto de fórmula I'); Método A23	Compuesto F (Compuesto de fórmula I'); Método A24
	
Compuesto E (Compuesto de fórmula I'); Método A24	Compuesto G (Compuesto de fórmula I'); Método A24

	
<p>Compuesto H (Compuesto de fórmula I'); Método A25</p>	<p>Compuesto J (Compuesto de fórmula I'); Método A26</p>
	
<p>Compuesto 28; Método A9</p>	

Parte analítica

LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masa)

Procedimiento general LCMS

5 Se llevó a cabo la medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una bomba LC, un detector de haz de diodos (DAD) o UV y una columna, tal como se especificó en los respectivos métodos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la siguiente tabla de métodos).

10 Se llevó el flujo de la columna a un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

15 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención (T_r) experimentales e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ión molecular indicado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no pueda ionizarse directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con patrones isotópicos múltiples (por ejemplo, Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método usado.

En lo sucesivo en el presente documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido en puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector por red de diodos.

20 **Tabla 2:** Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo T de la columna	Tiempo de ejecución
(1)	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/un 5% de CH ₃ CN, B:	A al 84.2% durante 0.49 min, a A al 10.5% en 2.18min, mantenido durante 1.94 min, nuevamente A al 84.2% en 0.73 min, mantenido durante	0.343 40	6.2

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo T de la columna	Tiempo de ejecu ción
			CH ₃ CN	0.73 min.		
(2)	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	A al 84.2% durante 0.49 min, a A al 10.5% en 1.81 min, mantenido durante 2.31 min, nuevamente A al 84.2% en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min.	0.343 ----- 40	6.1
(3)	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2	Macherey Nagel: Nucleoshell® RP18 (2.7 µm, 3x50 mm)	A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	A al 95% durante 0.25min, a A al 5% en 0.75min, mantenido durante 1.9 min, nuevamente A al 95% A en 0.3 min, mantenido durante 0.3 min.	0.6 ----- 40	3.5

Puntos de fusión

Para una serie de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un DSC 1 STAR® System de Mettler Toledo. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto hasta 350 °C. Los puntos de fusión se dan por valores de pico.

- 5 Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Tiempo de retención (T_r) en min., pico [M+H]⁺ (molécula protonada), método de LCMS y p.f. (punto de fusión en °C) (n.d. significa no determinado).

Co. n.º	R _t	[M+H] ⁺	LCMS Método	p.f. (°C)
1	3.16	411	1	156
2	3.18	447	1	153
3	3.1	436	1	191
4	3.06	412	1	159
5	3.19	429	1	141
6	2.94	436	1	158
7	3	409	1	159
8	3.22	447	1	149
9	2.45	485	1	n.d.
10	3.03	455	1	151
11	2.93	441	1	n.d.
12	2.63	468	1	n.d.
13	3.05	425	1	157/248
14	3.1	412	1	109
15	3.15	430	1	n.d.
16	3.03	439	1	290

Co. n.º	R _t	[M+H] ⁺	LCMS Método	p.f. (°C)
17	3.29	425	1	205
18	3.77	443	2	188
19	3.59	439	1	120
20	2.96	483	1	205
21	3.08	469	1	147
22	3.31	453	1	160
23	2.99	473	1	n.d.
24	2.98	455	1	199
25	3.13	455	1	155
26	3.03	482	1	n.d.
27	3.05	468	1	n.d.
A	1.95	421	3	n.d.
B	3.5	439	1	187
C	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
D	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
E	3.05	437	1	243
F	2.08	455	3	n.d.
G	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
H	3.73	493	1	128/140
J	3.54	478	1	207

NMR

La NMR se llevó a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance 500 equipado con un cabezal de sonda de resonancia triple inversa (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) con gradientes z y que operaban a 500 MHz para el protón y 125 MHz para el carbono, o usando un espectrómetro Bruker 400 equipado con un cabezal de sonda de resonancia inversa (¹H, ¹³C, SEI) con gradientes z y que operaba a 400 MHz para el protón.

5

Tabla 4: Resultados de ¹H RMN

Co. n.º	Resultado de la ¹ H NMR
1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.02 (s a, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 3.83 - 3.94 (m, 2H), 2.89 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
5	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 11.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.92 (m, 2H), 2.90 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
7	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.40 (m, 4H), 7.03 - 7.17 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.02 (s a, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.13 - 4.25 (m, 2H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 0.88 - 1.00 (m, 2H), 0.61 - 0.72 (m, 2H)

Co. n.º	Resultado de la ¹ H NMR
10	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.39 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.95 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
C	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.09 (d, J=7.07 Hz, 1H), 8.49-8.63 (m, 2H), 7.51 (d, J=5.56 Hz, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.07 (d, J=7.07 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.57 Hz, 6H)
D	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.41 (d, J=7.58 Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.06 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.55 (d, J=6.06 Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.30 (d, J=7.58 Hz, 2H), 6.96-7.11 (m, 2H), 5.06-5.18 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.82-2.97 (m, 1H), 1.22 (d, J=7.07 Hz, 6H)
G	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.36 (d, J=7.07 Hz, 1H), 8.56-8.65 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.07 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.09 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.84-2.96 (m, 1H), 1.22 (d, J=7.07 Hz, 6H)

Farmacología

Ensayo enzimático de Ros1

Los compuestos se marcaron por puntos en placas Proxiplate plus de 384 pocillos de color blanco (Perkin Elmer) al los que se les añadieron 5 µl de mezcla de enzimas (0.5 µg/ml de enzima Ros1, 50 mM de Tris-HCl a pH7.5, 1 mM de EGTA, 10 mM de MgCl₂, Tween-20 al 0.01%) y 5 µl de mezcla de sustratos (6 µg/ml de IRS-Tide [American Peptide Company], 20 µM de ATP, 13.33 µCi/ml ATP de (adenosina 5'-trifosfato) P³³, 50 mM de Tris-HCl a pH7.5, 1 mM de EGTA (ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N',N'-tetraacético), 10 mM de MgCl₂, Tween-20 al 0.01%). Después de la incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 10 µl de tampón de reacción de parada (5 mM de EDTA, 50 µM de ATP, BSA al 0,1% (albúmina de suero bovino), Triton X-100 al 0,1%, 50 mM de Tris-HCl pH 7,5, 1 mM de EGTA, 10 mM de MgCl₂, Tween-20 al 0.01%) que contenía 2 mg/ml de perlas de imagen de poliestireno acoplado a estreptavidina acoplada (Amersham Biosciences) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las placas se centrifugaron durante 3 minutos a 1500 rpm y las señales se detectaron en un sistema de imágenes LEADseeker (GE).

En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CI₅₀ (M) y pCI₅₀ (-logCI₅₀), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 µM a 0,3 nM).

Ensayo de proliferación celular de Ba/F3-Ros1

Este ensayo se llevó a cabo con células Ba/F3 que contenían tres versiones diferentes de Ros1: la proteína de tipo natural, la proteína con una mutación en el residuo de gatekeeper (L2026M) y la proteína con una mutación identificada en un tumor de un paciente que se hizo resistente a tratamiento (G2032R) con crizotinib (Xalkori®). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100% (dimetil sulfóxido) y se pulverizaron en poliestireno, los cultivos de tejidos se trataron en placas de 384 pocillos. Se añadió un volumen de 50 µl de medio de cultivo celular (RPMI-1640 sin rojo de fenol, FBS al 10% (suero bovino fetal), 2 mM de L-Glutamina) que contenía 20000 células Ba/F3-Ros1 a cada pocillo y las placas se colocaron en un incubador a 37 °C y CO₂ al 5%. Después de 24 horas, se añadieron 10 µl de una solución Alamar Blue (0.5 mM de K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM de K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM de Resazurin y 100 mM de tampón fosfato) a los pocillos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5% antes de RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) se midieron en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CI₅₀ (M) y pCI₅₀ (-logCI₅₀), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 µM a 0,3 nM).

Se realizó el mismo experimento como un sistema de cribado para la proteína de tipo natural en presencia de 10 ng/ml de murina IL-3.

Ensayo de proliferación celular de HCC78

Se sembraron aproximadamente 1000 células de cáncer de pulmón no microcítico HCC78 en 180 µl de medio de cultivo celular (RPMI-1640, FBS al 10%, 2 mM de L-Glutamina, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato de sodio, 4.5 g/l de glucosa, 1.5 g/l de bicarbonato de sodio, 25 µg/ml de gentamicina) en cada pocillo de una placa de poliestireno de 96 pocillos, tratada para cultivo celular y se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5%. Después de 24 horas, los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular a partir del cual se añadieron 20 µl a los pocillos que contenían células y se incubaron durante 4 días a 37 °C y CO₂ al 5%. Una solución 5 mg/ml de colorante de tetrazolio MTT se preparó en PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se añadieron 25 µl a cada pocillo. Después de 2 horas el medio se retiró y se reemplazó con 125 µl de tampón DMSO/glicina 4/1 (glicina 0.1 M, NaCl 0.1 M, pH 10.5) antes de

determinar la absorbancia a 538 nm.

En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CE_{50} (M) y pCE_{50} ($-\log CE_{50}$), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 μ M a 30 nM).

Ensayo de inmunofluorescencia de pROS1 en células HCC78

5 Se sembraron aproximadamente 20000 células de cáncer de pulmón no microcítico HCC78 en 180 μ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640, FBS al 10%, 2 mM de L-Glutamina, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato de sodio, 4.5 g/l de glucosa, 1.5 g/l de bicarbonato de sodio, 25 μ g/ml de gentamicina) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de poliestireno recubierta con poli-D-lisina y se incubaron a 37°C y CO₂ al 5%. Después de 24 horas, los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular a partir del cual se añadieron 20 μ l a los pocillos que contenían células y se
 10 incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5%. El medio se retiró y las células se fijaron añadiendo 100 μ l de formaldehído al 5% en TBS (solución salina tamponada con tris) (50 mM de Tris.HCl, pH 7.4, 150 mM de NaCl) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El formaldehído se retiró y se reemplazó con metanol durante 10 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual las células se lavaron 3 veces con TBS que contenía Triton X-100 al 1% y se incubaron en un tampón de bloqueo Odyssey (Li-Cor) durante 1 hora a temperatura ambiente.
 15 Después, las células se incubaron con el anticuerpo primario de conejo dirigido contra Ros pY2274 (cst-3078) diluido a 1/200 en tampón de bloqueo durante 24 horas a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con TBS que contenía Triton X-100 al 0,1% y se incubaron con un anticuerpo secundario anticonejo conjugado con el colorante fluorescente Alexafluor 680 en tampón de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con TBS que contenía Triton X-100 al 0,1% y se dejaron secar antes de medir las RFU
 20 (unidades de fluorescencia relativa) a 700 nm usando un generador de imágenes de fluorescencia.

Se llevó a cabo el mismo experimento usando un anticuerpo para ROS1 total (sc-6347) diluido a 1/1000 en lugar de anticuerpo para ROS1 pY2274 y un anticuerpo anticabra conjugado con IRDye 800cw como anticuerpo secundario. Se midieron las RFU a 800 nM. Las señales de detección de ROS1 total se usaron para normalizar los valores Ros1pY2274.

25 En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CI_{50} (M) y pCI_{50} ($-\log CI_{50}$), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 μ M a 3 nM).

Los resultados de la prueba in vitro anterior se muestra en la **tabla 5**:

Co.	pCI50 de ROS1	pCI50 de BaF3-ROS1-IL3	pCI50 de BaF3-ROS1+IL3	pCI50 de Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3)	pCI50 de Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3)	pCE50 de HCC-78 Prol	HCC78 pRos pIC50
Co. 16	6.9	7.0	<5	7.3		7.0	~5.4
Co. 13	6.8	6.8	<5	6.7		6.3	6.8
Co. 17	7.4	7.1	<5	6.9		7.0	7.6
Co. 22	6.3	6.4	<5				
Co. B	7.6	7.2	<5				
Co. A	7.1	6.8	<5				
Co. 18	7.7	7.6	<5	7.8		6.4	
Co. H	6.3	5.8	<5				
Co. 25	6.9	7.0	<5	6.8		6.1	
Co. 1	6.9	7.0	5.3	~6.7	6.4	6.1	
Co. E	7.2	7.1	<5	6.9		6.3	
Co. G	6.0	<5	<5				
Co. 19	7.0	6.7	<5	6.4		6.1	

Co.	pCI50 de ROS1	pCI50 de BaF3-ROS1-IL3	pCI50 de BaF3-ROS1+IL3	pCI50 de Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3)	pCI50 de Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3)	pCE50 de HCC-78 PROL	HCC78 pRos pIC50
Co. 24	7.2	7.5	5.1	7.6		7.1	
Co. 26	7.5	7.1	<5	6.7		6.8	
Co. J	6.3	6.8	<5	6.8		5.7	
Co. 20	6.5	6.8	<5				
Co. 10	6.9	7.1	<5	6.8	6.4	5.6	
Co. 21	7.2	7.4	<5	6.9			
Co. 3	7.2	7.2	<5	6.6			
Co. 6	6.7	6.7	<5	6.4			
Co. 4	7.0	7.1	5.9	7.1		6.2	
Co. 5	~6.9	7.1	<5	<5	6.7	6.1	
Co. 7	6.6	6.8	<5	7.5	6.2	6.2	
Co. 8	5.8	6.3	5.4	7.5		5.7	
Co. 14	6.4	6.5	~5.13	6.6		6.0	
Co. 15	6.6	6.8	<5	<5		6.2	
Co. 2	7.6	~8.03	<5	7.7		7.9	
Co. 9	7.2	7.3	<5	5.5		6.3	
Co. 27	6.3	6.3	~5.2	5.5			
Co. 12	6.3	6.3	~5.35	6		5.8	
Co. C	7.5	7.5	<5	7.5		6.7	
Co. 23	7.5	7.9	<5	7.8		7.0	
Co. 11	6.6	7.0	5.6	6.8		6.1	

Estudios de eficacia en ratones portadores de tumores de Ba/F3-Ros1

5 Se inocularon aproximadamente 2×10^6 células Ba/F3 que contenían Ros1 de tipo natural o mutante de L2026M en la región inguinal de ratones desnudos NMRI. Cuando los tumores resultantes alcanzaron un tamaño de 250 a 350 mm^3 , los ratones se asignaron aleatoriamente a los diferentes grupos de tratamiento (8 a 12 ratones por grupo). Los compuestos formulados al 20% se administraron a los ratones mediante sonda oral a diversas dosis de 10 días una vez (QD) o dos veces (BID) un día. Los tamaños de los tumores se determinaron mediante medición del calibre en el día 1 antes del tratamiento y después dos veces por semana durante la duración del estudio usando la siguiente fórmula habitualmente: volumen del tumor (mm^3) = $(a \times b^2/2)$; donde 'a' representa la longitud, y 'b' la anchura del tumor. Las proporciones tratamiento/control (T/C) se calcularon al final del estudio, en base al cambio en los volúmenes tumorales finales relativos.

10

Aproximadamente 2×10^6 células Ba / F3 que contienen G2032R mutante ROS1 se inocularon en la región inguinal de ratones NMRI desnudos. Cuando los tumores resultantes alcanzaron un tamaño de 250 a 350 mm^3 , los ratones se asignaron aleatoriamente a los diferentes grupos de tratamiento (8 a 12 ratones por grupo). Los compuestos

- 5 formulados en ciclodextrina al 20% se administraron a los ratones mediante sonda oral a diversas dosis de 10 días una vez (QD) o dos veces (BID) un día (véase la tabla a continuación para la administración, usada frecuentemente en el estudio). Los tamaños de los tumores se determinaron mediante medición del calibre en el día 1 antes del tratamiento y después dos veces por semana durante la duración del estudio usando la siguiente fórmula habitualmente: volumen del tumor (mm^3) = $(a \times b^2/2)$; donde 'a' representa la longitud, y 'b' la anchura del tumor. Las proporciones tratamiento/control (T/C) se calcularon al final del estudio, en base al cambio en los volúmenes tumorales finales relativos.

Modelo de tumor	Co.	Dosis (mg/kg)	frecuencia de administración	T/C (%)	número de ratones por grupo
Ba/F3-Ros1 G2032R	Co. 1	12.5	BID	64	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	Co. 1	25	BID	16	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	Co. 1	50	BID	-18	8

Ejemplos de composiciones

- 10 "Principio activo" (p.i.) como se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o (I'), que incluye cualquier tautómero o forma estereoisomérico del mismo, o un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Los siguientes son ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. *Comprimidos*

- 15 Principio activo de 5 a 50 mg
 Fosfato de dicalcio 20 mg
 Lactosa 30 mg
 Talco 10 mg
 Estearato de magnesio 5 mg
- 20 Almidón de papa hasta 200 mg

2. *Suspensión*

Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga de 1 a 5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio,

1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

- 25 3. *Producto inyectable*

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

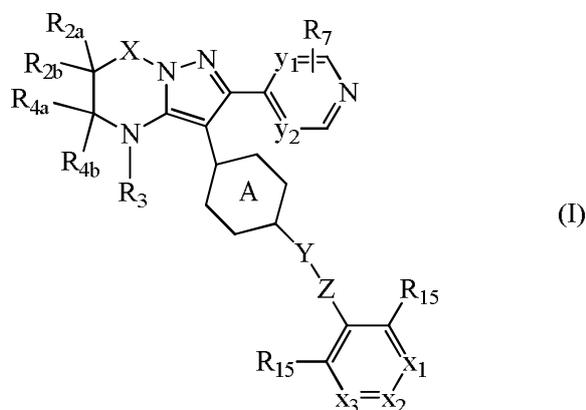
4. *Pomada*

- Principio activo de 5 a 1000 mg
- 30 Alcohol estearílico 3 g
 Lanolina 5 g
 Petrolato blanco 15 g
 Agua hasta 100 g

- 35 En este ejemplo, puede reemplazarse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



un tautómero o una forma estereoisomérica, en donde

- 5 y_1 es CR_{7a} o N;
 y_2 es CH o N;
 R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;
 R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, metilo, $-CH_2OH$, halo o ciano;
 o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-CH=CH-NH-$ o $-N=CH-NH-$;
- 10 X es $-CR_1R_{1a}-$ o un enlace covalente;
 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$; o $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$;
- 15 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NR_{9a}R_{9b}$, ciano y alquilo C_{1-4} ;
 R_{2b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o
- 20 R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ o $=O$;
 R_{2c} es hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo ciano; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;
- R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;
- 25 R_{4a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonil C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} ; $R_{10a}R_{10b}N$ -alquilcarbonil C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ; alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ;
- 30 hidroxialquenilo C_{2-6} ; hidroxialquinilo C_{2-6} ; alquilo C_{1-6} alquenilo C_{2-6} ;
 alquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} sustituido con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquinilo C_{2-6} sustituido con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquil $C_{1-6}-C(R_{13})=N-O-R_{13}$; $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-(C=O)-R_{14}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R_{14} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ; alquenil C_{2-6} sustituido con un R_{14} ; alquinil C_{2-6} sustituido con un R_{14} ; o R_{14} ;
- 35 R_{4b} es hidrógeno; o

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

Y es -O- o -C(=O)-;

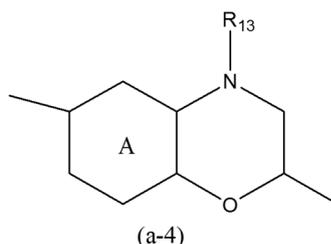
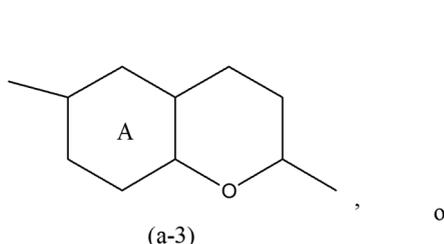
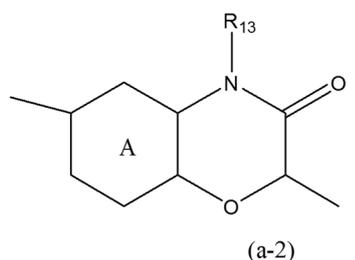
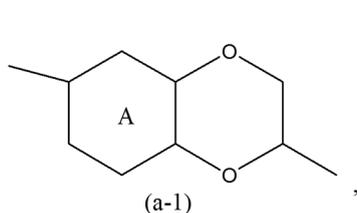
Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;

- 5 R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

- 10 o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4):



- 15 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; alquilcarbonil C₁₋₄-; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

- 20 alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; -(C=O)-R₁₄;

alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -Si(CH₃)₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};

- 25 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;

alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};

alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;

- 30 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};

mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆;

$-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; $-\text{NR}_{13}-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-\text{NR}_{13}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; alquilcarboniloxi C_{1-6} ; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$; $-\text{COOH}$; $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$; o $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;

R_{12} es $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, alquiloxi C_{1-6} o ciano;

R_{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 5 R_{14} es un cicloalquilo C_{3-6} ; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} y $\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

x_1 es CR_{5a} o N;

x_2 es CR_{5b} o N;

- 10 x_3 es CR_{5c} o N;

cada R_{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo, alquiloxi C_{1-4} e hidroxilo;

- 15 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un ciano; alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; C_{1-6} alquil-O-carbonil-; alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C_{1-6} sustituido con un ciano; y alquiloxi C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

- 20 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; alquiloxi C_{1-4} ; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; o alquiloxi C_{1-6} sustituido con un R_{12} ;

o un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

- 25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

y_1 es CR_{7a} o N;

y_2 es CH;

R_{7a} es hidrógeno;

R_7 es hidrógeno, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, halo o ciano;

- 30 o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$;

X es $-\text{CR}_1\text{R}_{1a}-$;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_{1a} es hidrógeno;

- 35 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

R_{2b} es hidrógeno; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$ o $=\text{O}$;

R_{2c} es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

- 40 R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C_{1-6} ; o

alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;

R_{4a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ;

R_{4b} es hidrógeno; o

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

Y es -O- o -C(=O)-;

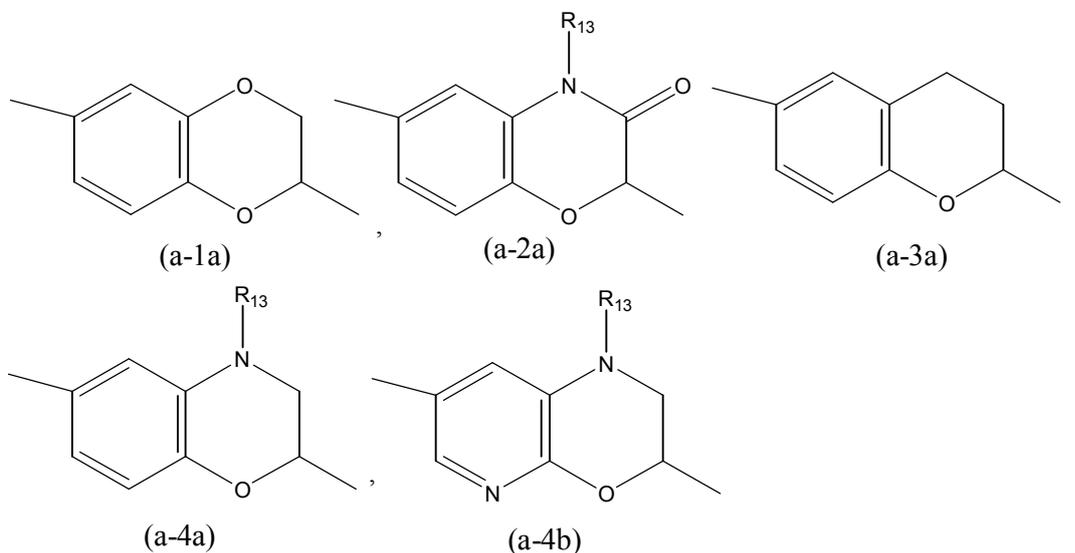
Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;

- 5 R₆ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

- 10 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; ciano; o halo;

o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un bicyclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b):



- 15 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₄;

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo;

- 20 R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;

R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquilo C₁₋₆ o ciano;

R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₄ es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C₁₋₄;

- 25 X₁ es CR_{5a} o N;

X₂ es CR_{5b};

X₃ es CR_{5c} o N;

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,

y alquilo C₁₋₄;

- 30 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano;

halo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; y alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆;

5 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

y₁ es CR_{7a} o N;

y₂ es CH;

R_{7a} es hidrógeno;

10 R₇ es hidrógeno;

X es -CR₁R_{1a}- o un enlace covalente;

R₁ es hidrógeno;

R_{1a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

15 R_{2a} es hidrógeno;

R_{2b} es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo;

R_{4a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁;

R_{4b} es hidrógeno; o

20 R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

Y es -O-;

Z es -CHR₆-;

R₆ es hidrógeno;

25 El anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R₈ es independientemente hidrógeno; ciano; o halo;

R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄;

R_{10a} y R_{10b} cada uno representan hidrógeno;

R₁₁ es -NR_{10a}R_{10b};

30 x₁ es CR_{5a}; x₂ es CR_{5b}; x₃ es CR_{5c};

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_{5a} y R_{5c} cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; ciano; halo; y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

R_{5b} es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

35 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

y₁ es CH; y₂ es CH; R₇ es hidrógeno; X es un enlace covalente; R_{2a} es hidrógeno; R_{2b} es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo;

R_{4a} es hidrógeno; R_{4b} es hidrógeno;

Y es -O-;

Z es $-\text{CHR}_6-$; R_6 es hidrógeno;

El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno o halo;

x_1 es CH; x_2 es CR_{5b} ; x_3 es CH;

5 cada R_{15} es hidrógeno;

R_{5b} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

10 el anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

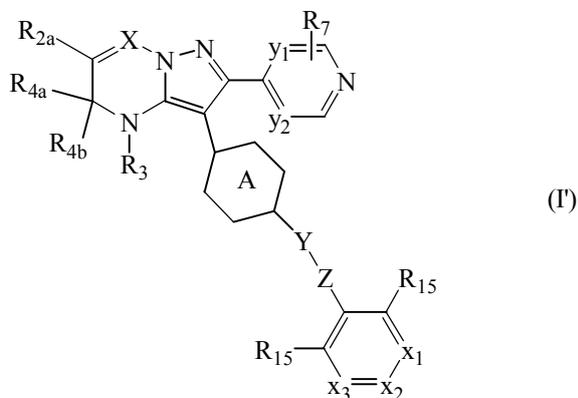
15 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_8 es hidrógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde x_1 y x_3 son CH; x_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es isopropilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde y_1 e y_2 son CH.

10. Un compuesto de Fórmula (I')



20 un tautómero o una forma estereoisomérica, en donde

y_1 es CR_{7a} o N;

y_2 es CH o N;

R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

25 R_7 es hidrógeno, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, halo o ciano;

o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ o $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$;

X es $-\text{CR}_{1a}-$;

30 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; o

alquil $\text{C}_{1-6}-\text{O}-\text{carbonil}-$;

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NR_{9a}R_{9b}, ciano y alquiloxi C₁₋₄;

- 5 R_{4a} es hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un -NR_{10a}R_{10b}; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; hidroxialquinilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquenilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquinilo C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR₁₀R_{10b}; -alquil C₁₋₆-C(R₁₃)=N-O-R₁₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; alquenil C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; alquinil C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;

R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o

- 15 R_{4a} y R_{4b} forman juntos =O, en cuyo caso R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁;

Y es -O- o -C(=O)-;

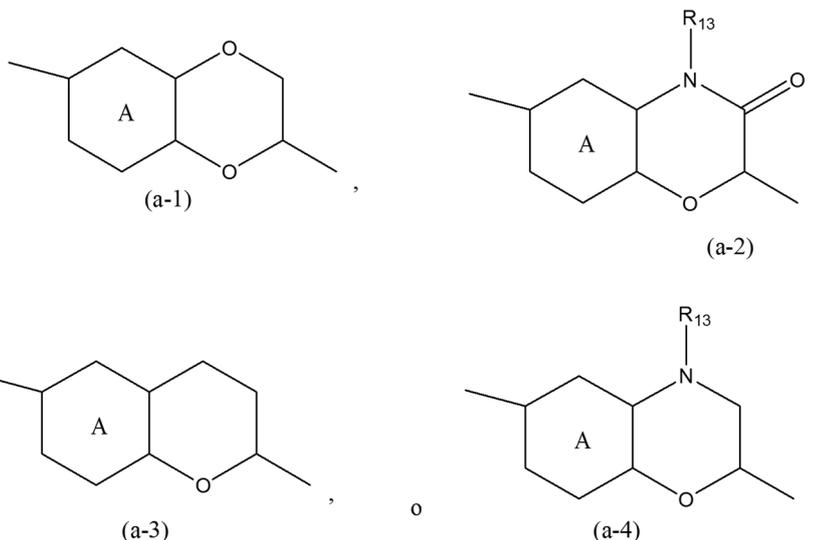
Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;

- 20 R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

- 25 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z se toma junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4):



R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;

- 30 alquilcarbonil C₁₋₄; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;

- 35 alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

- alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; -(C=O)-R₁₄;
- alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-;
- 5 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -Si(CH₃)₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 10 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆;
- 15 -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; -NR₁₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -NR₁₃-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH,
- P(=O)(OH)₂; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;
- R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 20 R₁₄ es un cicloalquilo C₃₋₈; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};
- x₁ es CR_{5a} o N;
- x₂ es CR_{5b} o N;
- 25 x₃ es CR_{5c} o N;
- cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,
- alquiloxi C₁₋₄ e hidroxilo;
- R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 30 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un R₁₂;
- o un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.
- 40 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde
- y₁ es CH; y₂ es CH;
- R₇ es hidrógeno;
- X es -CR_{1a}-;
- R_{1a} es hidrógeno; -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- 45 R_{2a} es hidrógeno;

R_{4a} es hidrógeno; halo; alquil C₁₋₆; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;

R_{4b} y R₃ se toman juntos para formar un enlace; o

R_{4a} y R_{4b} forman juntos =O, en el caso en el que R₃ sea hidrógeno;

Y es -O-; Z es -CHR₆-; R₆ es hidrógeno;

5 El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R₈ es independientemente hidrógeno; o halo;

R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; o alquilo C₁₋₄;

X₁ es CR_{5a}; X₂ es CR_{5b}; X₃ es CR_{5c};

cada R₁₅ es hidrógeno;

10 R_{5a} y R_{5c} son hidrógeno; R_{5b} es alquilo C₁₋₆.

12. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

15 13. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.

20 14. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelio epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mieloide crónica.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la enfermedad o afección se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinoma y glioblastoma multiforme.