

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 821**

51 Int. Cl.:

C07D 213/60	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 473/30	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 471/12	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
A61K 31/4353	(2006.01)		
A61K 31/4427	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2014 PCT/CN2014/080983**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14206343**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2014 E 14818636 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 3013798**

54 Título: **Compuestos tricíclicos fusionados de urea como inhibidores de Raf quinasa y/o dímero de Raf quinasa**

30 Prioridad:
28.06.2013 WO PCT/CN2013/078338

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2018

73 Titular/es:
**BEIGENE, LTD. (100.0%)
Mourant Ozannes Corporate Services (Cayman)
Limited 94 Solaris Avenue, Camana Bay
Grand Cayman KY1-1108, KY**

72 Inventor/es:
**ZHOU, CHANGYOU y
ZHANG, GUOLIANG**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 686 821 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

Compuestos tricíclicos fusionados de urea como inhibidores de Raf quinasa y/o dímero de Raf quinasa

5 En el presente documento se describen compuestos de urea tricíclicos fusionados, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un dicho compuesto de urea tricíclico fusionado, procesos para la preparación de los mismos y uso de los mismos en terapia. En el presente documento se describen ciertos compuestos tricíclicos de urea que pueden ser útiles para inhibir la Raf quinasa y/o el dímero de Raf quinasa y para el tratamiento de trastornos mediados de tal modo.

10 La ruta Raf/MEK/ERK es de interés para el crecimiento, la proliferación, la supervivencia celulares y la tumorigénesis (Zebisch et al., *Curr Med Chem.* 14(5): 601-623, 2007; Roberts y Der, *Oncogene* 26 (22): 3291-3310, 2007; Montagut y Settleman, *Cancer Lett.* 283(2): 125-134, 2009). La estimulación de la ruta de transducción de señal Raf/MEK/ERK puede ocurrir después de la unión de un ligando al receptor de tirosina quinasa unido a la membrana. Puede activarse el RAS unido a GTP, que posteriormente pueden promover la activación de las proteínas de la familia de Raf (A-Raf, B-Raf y Raf1, antes conocido como C-Raf) (Wellbrock et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5: 875-885, 2004). Las mutaciones en diversas GTPasas RAS y B-Raf quinasa en el camino de la señal de Raf/MEK/ERK se han informado para activar constitutivamente la ruta MAPK, dando como resultado mayor división y supervivencia celular (Bos, *Cancer Res.* 49: 4682-4689, 1989; Hoshino et al., *Oncogene.* 18(3): 813-822, 1999). Por ejemplo, las mutaciones B-Raf, según informes, se encuentran en un gran porcentaje de melanomas humanos y cáncer de tiroides (Davies et al., *Nature*417: 949-954, 2002) (Cohen et al., *J. Nat. Cancer Inst.* 95(8): 625-627, 2003; Kimura et al., *Cancer Res.* 63(7): 1454-1457, 2003; Pollock and Meltzer, *Cancer Cell*2: 5-7, 2002). Además, la frecuencia menor pero aún significativa de mutaciones B-Raf se han descrito en adenocarcinoma de Barret (Garnett et al., *Cancer Cell*6:313-319, 2004; Sommerer et al., *Oncogene* 23(2): 554-558, 2004), cáncer de mama (Davies et al., *Nature*417: 949-954, 2002), cáncer cervical (Moreno-Bueno et al., *Clin. Cancer Res.* 12(12): 365-3866, 2006), colangiocarcinoma (Tannappel et al., *Gut.* 52(5): 706-712, 2003), glioblastoma (Knobbe et al., *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 108(6): 467-470, 2004), cáncer colorrectal (Yuen et al., *Cancer Res.* 62(22): 6451-6455, 2002; Davies et al., *Nature*417: 949-954, 2002), cáncer gástrico (Lee et al., *Oncogene*22(44): 6942-6945), cáncer de pulmón (Brose et al., *Cancer Res.* 62(23): 6997-7000, 2002), cáncer de ovario (Russell and McCluggage, *J. Pathol.* 203(2): 617-619, 2004; Davies et al., *Nature*417: 949-954, 2002), cáncer pancreático (Ishimura et al., *Cancer Lett.* 199(2): 169-173, 2003), cáncer de próstata (Cho et al., *Int. J. Cancer.* 119(8): 1858-1862, 2006), y cánceres hematológicos (Garnett and Marais, *Cancer Cell*6: 313-319, 2004). Estos informes sugieren que el B-Raf es uno de los genes más frecuentemente mutados en cánceres humanos. La B-Raf quinasa puede representar un excelente objetivo para terapia contra el cáncer basado en la validación objetivo preclínica, epidemiología, y capacidad del fármaco. La reciente aprobación por parte de los inhibidores de B-raf, vemurafenib y dabrafenib, valida la utilidad de los inhibidores de B-raf en el tratamiento de melanoma mutante B-raf.

Además de la mutación B-raf que activa la ruta Raf/MEK/ERK, las mutaciones en GTPasa RAS o aberraciones de receptores de factor de crecimiento que están aguas arriba de la señalización Raf/MEK/ERK también conducen a la constante activación de la ruta que da lugar a cáncer. Aproximadamente el 30 % de los tumores humanos contienen mutaciones en uno de los tres genes Ras (Downward, *Nat Rev Cancer.* Ene 2003; 3(1):11-22); *K-Ras*, *N-Ras* y *H-Ras* que se asocian a un nivel aumentado de Ras-GRP y por lo tanto la activación constitutiva de rutas de señalización corriente abajo. Las mutaciones de *K-ras* o *N-ras* representan el 59 % de cáncer de páncreas, 39 % de cáncer colorrectal, 30 % de los cánceres del tracto biliar, 17 % del cáncer de pulmón de células no microcíticas, el 15 % de cáncer de ovario, el 15 % de cáncer de endometrio y 23 % de cáncer sanguíneo (Sanger Institut, *Cosmic Database* Enero 2013, cancer.sanger.ac.uk). A pesar del espectacular éxito del inhibidor de B-RAF de primera generación, como el vemurafenib y dabrafenib, en el tratamiento del melanoma B-RAF V600E, es ineficaz contra los tumores con la activación de mutaciones de RAS y en algunos caes incluso puede promover el crecimiento del tumor (Niault et al., *J Cell Biol.* 2009 Nov 2;187(3):335-42). Los datos preclínicos demostraron que esto podría estar causado por un aumento paradójico de la señalización de MAPK por inhibidores de RAF a través de la inducción del heterodímero B-RAF/C-RAF en el contexto de RAS mutado o activado que los inhibidores de RAF se unen a un protómero de RAF en el dímero transactiva el otro protómero (Hatzivassiliou et al., *Nature.* Mar 2010 18;464(7287):431-5; Poulidakos et al., *Nature.* Mar 2010 18;464(7287):427-30; Heidorn et al., *Cell.* Ene 2010 22;140(2):209-21). La expresión de variante de corte y empalme B-RAF V600E (p61) con potencial mayor de dimerización también ha demostrado contribuir a resistentes a inhibidores de RAF (Poulidakos et al., *Nature.* Nov 2011 23;480(7377):387-90). También se ha informado que los dímeros de C-RAF/B-RAF son mucho mejor MEK quinastas que los respectivos monómeros u homodímeros (Rushworth et al., *Mol Cell Biol.* Mar 2006;26(6):2262-72). Estos descubrimientos sugieren que el dímero de RAF desempeña un papel importante en la asociación de la enfermedad. Por lo tanto, inhibir la actividad de dímero de RAF representa un nuevo enfoque independiente para bloquear la señalización aberrante en RAF desencadenada no sólo por la mutación de V600E, sino también por las mutaciones RAS oncogénicas y las aberraciones de los receptores del factor de crecimiento.

Como se mencionó anteriormente, la presencia de p61 constitutivamente dimerizado contribuye a la resistencia a vemurafenib y esta variante de corte y empalme se identificó en 6 de 9 pacientes con melanoma con resistencia a vemurafenib adquirida (Poulidakos et al., *Nature.* Nov 2011 23;480 (7377):387-90). La ineficacia de vemurafenib en células que expresan p61 células y la activación paradójica de la ruta MAPK por vemurafenib en células B-RAF tipo

silvestre predicen que cualquier célula que puede inducir RAF dímérico será capaz de inducir resistencia a los inhibidores de primera generación B-RAF. De hecho, esto se ha informado a través de una serie de diferentes mecanismos incluyendo la regulación excesiva del receptor de tirosina quinasa y la adquisición de mutaciones genéticas adicionales tales como mutaciones B-RAF y N-RAS concomitantes (Nazarian *et al.*, Nature. Dic 2010 16;468 (7326):973-7; Tap *et al.*, Neoplasia Ago 2010; 12(8):637-49). Por lo tanto, los inhibidores de dímeros de RAF podrían también ser eficaces en el tratamiento de tumores que son resistentes a los inhibidores de primera generación B-RAF, tales como vemurafenib y dabrafenib.

Para evaluar el efecto inhibitorio de compuestos en dímeros de RAF, es importante primero, inducir la formación de dímeros de proteínas RAF. La expresión de variantes de corte y empalme p61 B-RAF acciona la ruta de MAPK a través de su capacidad para formar homodímero constitutivo p61 (Poulikakos *et al.*, Nature. Nov 2011 23;480 (7377):387-90), por lo tanto p61 expresando establemente A375 (A375-p61) también se utilizó para evaluar el efecto de compuestos en el dímero de RAF a través de la medición de la fosforilación de IC₅₀ de ERK. Puesto que las células A375-p61 son adictas a p61, la medición de la concentración de efecto medio máximo (EC₅₀) en la proliferación celular también se utilizó para este propósito. Por último, también se informa que el mutante Ras induce dímeros de RAF (Luo *et al.*, Nature. 12 Sep 1996; 383(6596):181-5; Weber *et al.*, Cancer Res. 1 May 2001; 61(9):3595-8; Garnett *et al.*, Mol Cell. 22 Dic 2005;20(6):963-9). La capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación de ERK en células mutantes RAS tales como Calu-6 sirve como otra forma de evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir las actividades de dímero de RAF.

Los inhibidores de Raf quinasas se han analizado para su uso en trastornos del crecimiento de células tumorales y por lo tanto en el tratamiento de cánceres, por ejemplo, melanoma, cáncer colorrectal incluyendo carcinoma de colon del intestino grueso, linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células microcíticas y carcinoma pancreático y de mama (Crump, Current Pharmaceutical Design 8: 2243-2248, 2002; Sebastien *et al.*, Current Pharmaceutical Design 8: 2249-2253, 2002), y/o en el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados a la degeneración neuronal resultante de eventos isquémicos, incluyendo isquemia cerebral después de un paro cardíaco, accidente cerebrovascular y demencia por infarto múltiple. Los inhibidores de Raf quinasas también se han analizado para su uso después de eventos isquémicos cerebrales tales como los derivados de traumatismos, cirugía y/o durante el parto (York *et al.*, Mol. and Cell. Biol. 20(21): 8069-8083, 2000; Chin *et al.*, Neurochem. 90: 595-608, 2004), así como en la enfermedad de riñón poliquístico (Nagao *et al.*, Kidney Int. 63(2): 427-437, 2003).

Además, ciertos trastornos hiperproliferativos pueden caracterizarse por la activación de las funciones de la Raf quinasa, por ejemplo, por mutaciones o sobre la expresión de la proteína. En consecuencia, los inhibidores de Raf quinasas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativas, tales como el cáncer.

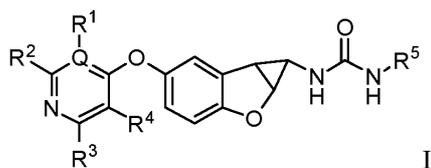
Se están desarrollando inhibidores de molécula pequeña de B-Raf quinasas para terapia contra el cáncer. Nexavar® (tosilato de sorafenib) es un inhibidor multiquinasa, que incluye la inhibición de B-Raf quinasas y está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales y carcinoma hepatocelular no resecable. Vemurafenib y dabrafenib se han aprobado recientemente para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación Braf-V600E. Otros inhibidores de Raf también se han descrito o han entrado en los ensayos clínicos, por ejemplo, SB-590885, RAF-265 y XL-281. También se conocen otros inhibidores de B-Raf. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2006/0189627, Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2006/0281751, Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2007/0049603, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2007/002325, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2007/002433, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 03/068773, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2007/013896, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2011/097526, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2011/117382 y Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO2012/118492.

Ciertos compuestos bicíclicos arilo sustituidos con heteroarilo que contienen nitrógeno se han identificado como inhibidores de Raf. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2007/067444 y Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2010/0197924.

También se han identificado ciertos inhibidores de la Raf quinasa. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2005/062795, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/079906, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/079909, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2006/066913, Solicitud de Patente Internacional WO 2008/028617, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2009/012283, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2010/064722 y Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2011/092088.

En el presente documento se describen métodos para evaluar la inhibición de la actividad de dímero de RAF en células y compuestos que pueden inhibir las Raf quinasas, incluyendo B-RAF tipo silvestre y el mutante V600E de B-RAF y la actividad de dímero de Raf en las células.

Se proporciona al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I:



I

estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

- 5 Q se selecciona de C y N;
 R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquinoilo, -CN, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -COR⁶, -CO₂R⁶, -CONR⁶R⁷, -C(=NR⁶)NR⁷R⁸, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶CO₂R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁷, y -NR⁶SO₂arilo, en donde el alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, y heterociclilo son sustituidos independientemente de forma opcional con al menos un sustituyente R⁹, o (R^1 y R^2), y /o (R^3 y R^4), junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹; con la condición que R^1 esté ausente cuando Q es N; R^5 cada uno está seleccionado de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, anillos heteroarilo, cada uno está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹;
- 10 R^6 , R^7 y R^8 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; o (R^6 y R^7), y /o (R^7 y R^8) junto con el o los átomos a los que están unidos, cada uno forma un anillo seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹;
- 15 R^9 se selecciona de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquinoilo, oxo, -alquilo-NR''', -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', nitro, -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arilo, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', y -NR'SO₂arilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o grupo heterociclilo cada uno está sustituido opcionalmente de manera independiente por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo y haloalquilo, en donde R', R'', y R''' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R''), y /o (R'' y R''') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo, y anillos heteroarilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.
- 20 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos y sales aceptadas farmacéuticamente de los mismos descritos en el presente documento.
- 25 También se describe un método de tratamiento de cáncer sensible a la inhibición de la Raf quinasa que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento para el cáncer de tal una cantidad de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptadas de los mismos descritas en el presente documento eficaces para tratar el cáncer.
- 30 También se proporciona un uso de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para inhibir Raf quinasa.
- 35 También se proporciona un uso de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para inhibir dímeros de Raf quinasa.
- 40 También se proporciona un uso de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para inhibir Raf quinasa y/o dímeros de Raf quinasa.
- 45 También se proporciona un uso de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores que son resistentes a los inhibidores de primera generación B-RAF.
- 50 También se proporciona un uso de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.
- 55 Como se utiliza en el presente documento, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente pretenden tienen los significados como se indica a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utiliza indique

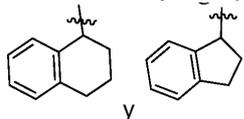
lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo el documento:

El término "alquilo" en el presente documento se refiere a un grupo de hidrocarburos seleccionado de grupos de hidrocarburos saturados lineales y ramificados que comprenden de 1 a 18, tal como de 1 a 12, además como de 1 a 10, además como de 1 a 6, átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo pueden seleccionarse de metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o sec-butilo ("s-Bu") y 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu"). Otros ejemplos del grupo alquilo se pueden seleccionar de grupos 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

El término "alqueno" se refiere en el presente documento a un grupo hidrocarburo seleccionado de grupos hidrocarburo lineal y ramificado que comprenden al menos un doble enlace $\text{C}=\text{C}$ y de 2 a 18, tal como 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del alqueno se puede seleccionar de etenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), prop-1-enilo ($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), prop-2-enilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dienilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, y grupos hexa-1,3-dienilo.

El término "alquino" se refiere en el presente documento a un grupo de hidrocarburo seleccionado de un grupo de hidrocarburo lineal y ramificado, que comprende al menos un enlace triple $\text{C}\equiv\text{C}$ y de 2 a 18, tal como de 2-6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquino incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 1-propinilo ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$), 2-propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1-butinilo, 2-butinilo, y grupos 3-butinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere en el presente documento a un grupo hidrocarburo seleccionado de grupos de hidrocarburos cíclicos saturados y parcialmente insaturados, que comprende grupos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, tricíclicos y bicíclicos). Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede comprender de 3 a 12, como 3 a 8, además como 3 a 6, 3 a 5 o 3 o 4 átomos de carbono. Aún más por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede seleccionarse del grupo monocíclico que comprende de 3 a 12, como de 3 a 8, 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo cicloalquilo monocíclico incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo, y ciclododecilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos que tienen de 7 a 12 átomos del anillo dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado de sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6], o como un anillo bicíclico con puente seleccionado de biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Otros ejemplos de los grupos de cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos dispuestos como un anillo bicíclico de sistemas de anillo [5,6] y [6,6], tal como



en los que las líneas onduladas indican los puntos de fijación. El anillo puede ser saturado o tener al menos un enlace doble (es decir, parcialmente insaturado), pero no se conjuga completamente, y es no aromático, conforme aromático se define en el presente documento.

El término "arilo" en el presente documento se refiere a un grupo seleccionado de:

- anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, fenilo;
- sistemas bicíclicos de anillo tales como sistemas de anillo bicíclicos de 7 a 12 miembros donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, seleccionado, por ejemplo, de naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y
- sistemas de anillo tricíclico como sistemas de anillo tricíclico de 10 a 15 miembros en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, el grupo arilo está seleccionado de anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, siempre que el punto de unión está en el anillo aromático carbocíclico cuando el anillo aromático carbocíclico es fusionado con un anillo heterocíclico, y el punto de unión puede ser en el anillo aromático carbocíclico o en el grupo cicloalquilo cuando el anillo aromático carbocíclico es fusionado con un grupo cicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos de anillo se denominan como radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados a partir de radicales hidrocarburo policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan adicionando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión es llamado naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera a heteroarilo, de forma separada definido a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático

heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento.

El término "halógeno" o "halo" se refiere en el presente documento a F, Cl, Br o I.

5 El término "heteroarilo" en el presente documento se refiere a un grupo seleccionado de:

anillos aromáticos, monocíclicos de 5 a 7 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos, seleccionados de N, O y S, con los restantes átomos del anillo siendo carbono;

10 anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, o, en otras realizaciones, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados a partir de N, O y S, con el anillo restante átomos de carbono y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en el anillo aromático; y

15 anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, en algunas realizaciones, de 1 a 3 o, en otras realizaciones, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados a partir de N, O y S, con el anillo restante siendo átomos de carbono y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

20 Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para estos sistemas de anillo heteroarilo bicíclico, fusionado en donde sólo uno de los anillos comprende al menos un heteroátomo, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo.

25 Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo es superior a 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo es no mayor de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático es no mayor de 1.

30 Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (como numeradas a partir de la posición de enlace asignada prioridad 1) piridilo (tal como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), cinolinilo, pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,4-imidazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, triazinilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ftalazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, pirrolopiridinilo (tal como 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il), pirazolopiridinilo (tal como 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il), benzoxazolilo (tal como benzo[d]oxazol-6-ilo), pteridinilo, purinilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, benzotiazolilo (tal como benzo[d]tiazol-6-ilo), indazolilo (tal como 1H-indazol-5-ilo) y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

40 El término "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicilo" en el presente documento se refiere a un anillo seleccionado de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, saturados y parcialmente insaturados 4 a 12 miembros al menos un átomo de carbono además de al menos un heteroátomo, tal como de 1-4 heteroátomos, además tal como de 1-3, o además como 1 o 2 heteroátomos, seleccionados del oxígeno, azufre y nitrógeno. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S fusionado con cicloalquilo, anillo carbocíclico aromático o heteroaromático de 5, 6, y/o 7 miembros, siempre que el punto de unión sea en el anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico está fusionado con un anillo aromático carbocíclico o heteroaromático, y que el punto de unión pueda ser en el cicloalquilo o anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico está fusionado con cicloalquilo. "Heterociclo" también se refiere en el presente documento a un anillo espirocíclico alifático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden ser saturados o tienen al menos un enlace doble (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede sustituirse con oxo. El punto de unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico. Un heterociclo no es un heteroarilo como se define en el presente documento.

55 Los ejemplos del heterociclo incluyen, pero no se limitan a, (como se enumera de la posición de enlace asignada prioridad 1) 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2,5-piperazinilo, piranilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, y 1,4-diazepano, 1,4-ditianilo, 1,4-azatiano, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, pirimidinonilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Un heterociclo sustituido también incluye un sistema de anillo sustituido con uno o más grupos oxo, como piperidinil N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

El término "anillo fusionado" en el presente documento se refiere a un sistema de anillo policíclico, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico, en el cual dos anillos comparten solo dos átomos de anillo y un enlace en común. Los ejemplos de anillos fusionados pueden comprender un anillo cicloalquilo bicíclico fusionado tal como aquellos que tienen de 7 a 12 átomos del anillo dispuestos como un anillo bicíclico de sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] como se mencionó anteriormente; un anillo arilo bicíclico fusionado tal como sistemas de anillo arilo bicíclico de 7 a 12 miembros como se mencionó anteriormente, un anillo arilo tricíclico fusionado tal como sistemas de anillo arilo tricíclico de 10 a 15 miembros mencionados anteriormente; un anillo heteroarilo bicíclico fusionado tal como anillos heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros como se mencionó anteriormente, un anillo heteroarilo tricíclico fusionado tal como anillos heteroarilo tricíclico de 11 a 14 miembros como se mencionó anteriormente; y un anillo heterocíclico bicíclico o tricíclico fusionado como se mencionó anteriormente.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener un centro asimétrico y por lo tanto pueden existir como enantiómeros. Donde los compuestos descritos en el presente documento poseen dos o más centros asimétricos, además puede existir como diastereoisómeros. Los enantiómeros y diastereómeros caen dentro de la clase más amplia de estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos substancialmente puros, sus mezclas racémicas, así como mezclas de diastereómeros se pretenden incluir. Los estereoisómeros de los compuestos en el presente documento descritos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pretenden ser incluidos. A menos que se indique específicamente lo contrario, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los isómeros posibles. Cuando la composición isomérica es no específica, se incluyen todos los isómeros posibles.

El término "substancialmente puro" como se usa en el presente documento significa que el estereoisómero objetivo contiene no más del 35 %, tal como no más de 30 %, además como no más de 25 %, incluso además tal como no más de 20 %, en peso de cualquier otro estereoisómero. En algunas realizaciones, el término "substancialmente puro" significa que el estereoisómero objetivo contiene no más del 10 %, por ejemplo, no más del 5 %, tal como no más del 1 % en peso de cualquier otro estereoisómero.

Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles de olefina, a menos que se especifique lo contrario, estos dobles enlaces pretenden incluir los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, referidos como tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (formas ceto) pueden experimentar tautomerismo para formar grupos hidroxilo $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ (formas enol). Las formas ceto y enol, individualmente así como sus mezclas, también pretenden ser incluidas donde sea aplicable.

Puede ser ventajoso separar los productos de reacción uno del otro y/o de materiales de inicio. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas son separados y/o purificados (en adelante separados) al deseado grado de homogeneidad por las técnicas comunes en la técnica. Normalmente dichas separaciones involucran extracción multifase, cristalización de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: métodos y aparatos de cromatografía de fase inversa y de fase normal; de exclusión de tamaño, de intercambio iónico; líquida de alta, media y baja presión; analítica de escala pequeña; de lecho de movimiento simulado ("SMB") y cromatografía en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía de capa fina de pequeña escala e instantánea. Una persona con experiencia en la técnica aplicará técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas químicas por métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden ser separados al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, el auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), al separar los diastereómeros y convertir (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros pueden separarse también por el uso de una columna HPLC quiral.

Un solo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero puro substancialmente, puede obtenerse por la resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compuestos. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden ser separados y aislados por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas, iónicas con compuestos quirales y la separación por cristalización fraccionada o por otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de diastereómeros y conversión de los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros substancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a las sales con ácidos inorgánicos, seleccionadas, por ejemplo, de clorhidratos, fosfatos, difosfatos, bromhidratos, sulfatos, sulfinatos y nitratos; así como sales con ácidos orgánicos, seleccionadas, por ejemplo, de malatos, maleatos, fumaratos, tartratos, succinatos, citratos, lactatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, 2-hidroxietilsulfonatos, benzoatos, salicilatos, estearatos, alcanooatos tal como acetato, y sales con $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, en donde n está seleccionado de 0 a 4. Del mismo modo, los ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si un compuesto descrito se obtiene como una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse al basificar una solución de sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, se puede producir al disolver la base libre en un disolvente orgánico adecuado y el tratamiento de la solución de un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición ácida de compuestos de base. Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden utilizarse sin experimentación indebida para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

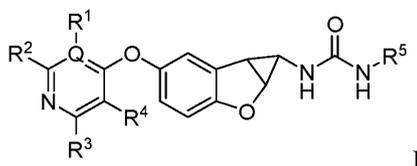
Como se define en el presente documento, "sus sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de al menos un compuesto de las Fórmulas I, II y/o III y sales de los estereoisómeros de al menos un compuesto de las Fórmulas I, II y III, o como sales de enantiómeros o sales de diastereoisómeros.

"Tratamiento", "tratar", o "tratamiento" o "alivio" se refiere a la administración de al menos un compuesto y/o al menos uno estereoisómero del mismo y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento a un sujeto en necesidad reconocida del mismo que tiene, por ejemplo, cáncer.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos un estereoisómero del mismo y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en este documento eficaz para "tratar", como se definió anteriormente, una enfermedad o trastorno en un sujeto.

El término "al menos un sustituto" descrito en el presente documento incluye, por ejemplo, de 1 a 4, como de 1 a 3, además como 1 o 2, sustitutos, siempre que los permita la valencia. Por ejemplo, "al menos un sustituyente R^9 " descrito en el presente documento incluye de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además como 1 o 2, sustituyentes seleccionados de la lista de R^9 como se describe en el presente documento.

Se proporciona al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I:



estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

Q se selecciona de C y N;

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquinilo, -CN, - NR^6R^7 , - OR^6 , - COR^6 , - CO_2R^6 , - CONR^6R^7 , - $\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^7\text{R}^8$, - NR^6COR^7 , - $\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$, - $\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$, - SO_2R^6 , - $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, - $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, y - $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{arilo}$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, y heterociclilo son sustituidos independientemente de forma opcional con al menos un sustituyente R^9 , o (R^1 y R^2), y /o (R^3 y R^4), junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^9 ; con la condición que R^1 esté ausente cuando Q es N; R^5 cada uno está seleccionado de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, anillos heteroarilo, cada uno está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R^9 ;

R^6 , R^7 y R^8 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; o (R^6 y R^7), y /o (R^7 y R^8) junto con el o los átomos a los que están unidos, cada uno forma un anillo seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^9 ;

R^9 se selecciona de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquinilo, oxo, -alquilo- $\text{NR}'\text{R}''$, -CN, - OR' , - $\text{NR}'\text{R}''$, - COR' , - $\text{CO}_2\text{R}'$, - $\text{CONR}'\text{R}''$, - $\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}''\text{R}'''$, nitro, - $\text{NR}'\text{COR}''$, - $\text{NR}'\text{CONR}''$, - $\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, - $\text{SO}_2\text{R}'$, - SO_2arilo , - $\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, y - $\text{NR}'\text{SO}_2\text{arilo}$, en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o grupo heterociclilo cada uno está sustituido opcionalmente de manera independiente por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo y haloalquilo, en donde R' , R'' , y R''' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R''), y /o (R'' y R''') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo

seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo, y anillos heteroarilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), Q es C.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), Q es N y R¹ está ausente.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R¹ y R², que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, y alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ (tal como alquilo no sustituido o haloalquilo).

En algunas realizaciones de Fórmula (I), cada uno de R¹ y R² es hidrógeno.

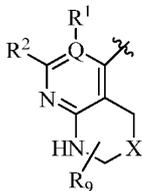
En algunas realizaciones de Fórmula (I), R³ y R⁴, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, y alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ (tal como alquilo no sustituido o haloalquilo), -NR⁶R⁷, y -CONR⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ cada uno está seleccionado de hidrógeno o alquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R³ es halógeno, y alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ (tal como alquilo no sustituido o haloalquilo), -NR⁶R⁷, y -CONR⁶R⁷ y R⁴ es hidrógeno, en donde R⁶ y R⁷ cada uno está seleccionado de hidrógeno o alquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R³ es -NR⁶R⁷, y -CONR⁶R⁷ y R⁴ es hidrógeno, en donde R⁶ y R⁷ cada uno está seleccionado de hidrógeno o alquilo.

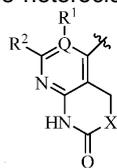
En algunas realizaciones de Fórmula (I), R³ y R⁴ junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de un anillo heterociclo o heteroarilo, como naftiridinilo (como dihidronaftiridinilo, más como dihidronaftiridinilo-4-il), piridooxazinilo (como piridooxazinilo, además tal como dihidro-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-5-il), piridopirimidinilo (como pirido[2,3-d]pirimidinilo, como 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il), y purinilo (por ejemplo, 9 H-purin-6-il), dicho anillo siendo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹, tal como oxo.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R³ y R⁴ junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹, que



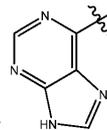
está representado por R_9 , en el que R¹, R² y R⁹ se definen como en la Fórmula (I), y X se selecciona de -O-, -NR¹- y -CR¹R² en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, o alquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R³ y R⁴ junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹, que



está representado por X , en el que R¹ y R² se definen como en la Fórmula (I), y X se selecciona de -O-, -NR¹- y -CR¹R² en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, o alquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R³ y R⁴ junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado



seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo, que está representado por

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (I), por ejemplo, sustituido opcionalmente con uno o dos o tres halógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, octilo, nonilo o decilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres halógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es arilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como

se define en la Fórmula (I), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

5 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es fenilo o naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

10 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es fenilo o naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

15 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es heteroarilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (I), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

20 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

25 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es heterociclilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (I), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

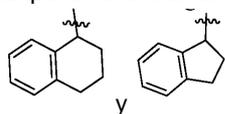
30 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es tetrapiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

35 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es tetrapiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

40 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (I), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

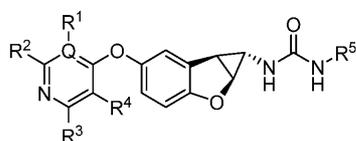
45 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (I).

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R⁵ es un grupo cicloalquilo monocíclico seleccionados de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o grupo cicloalquilo bicíclico seleccionados de aquellos dispuestos como un anillo bicíclico seleccionados de sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] (tal como

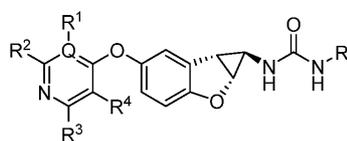


50 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

55 En algunas realizaciones de Fórmula (I), el compuesto está en cualquiera de las siguientes configuraciones:

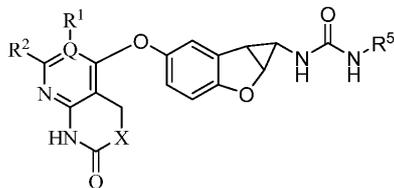


Ia



Ib

En algunas realizaciones de Fórmula (I), los compuestos de Fórmula (I) se representan por la Fórmula (II)



II

5 estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

Q se selecciona de C y N;

10 R^1 , y R^2 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquinilo, -CN, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -COR⁶, -CO₂R⁶, -CONR⁹R⁷, -C(=NR⁶)NR⁷R⁸, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶CO₂R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁷, y -NR⁶SO₂arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, y heterociclilo son sustituidos independientemente de forma opcional con al menos un sustituyente R⁹, o (R^1 y R^2) junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹; con la condición que R^1 esté ausente cuando Q es N;

15 X se selecciona de -O-, -NR'- y -CR'R'', en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, o alquilo;

R⁵ cada uno está seleccionado de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, anillos heteroarilo, cada uno está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹;

20 R⁶, R⁷ y R⁸, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; o (R⁶ y R⁷), y /o (R⁷ y R⁸) junto con el o los átomos a los que están unidos, cada uno forma un anillo seleccionado del heterociclilo y anillos heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹;

25 R⁹ se selecciona de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquinilo, oxo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', nitro, -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arilo, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', y -NR'SO₂arilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o grupo heterociclilo cada uno está sustituido opcionalmente de manera independiente por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo y haloalquilo, en donde R', R'', y R''' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R''), y /o (R'' y R''') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo, y anillos heteroarilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

35 En algunas realizaciones de Fórmula (II), Q es C.

En algunas realizaciones de Fórmula (II), Q es N y R¹ está ausente.

40 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R¹ y R², que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, y alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ (tal como alquilo no sustituido o haloalquilo).

En algunas realizaciones de Fórmula (II), cada uno de R¹ y R² es hidrógeno.

45 En algunas realizaciones de Fórmula (II), X es -O-.

En algunas realizaciones de Fórmula (II), X es -CR'R'', en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, o alquilo.

50 En algunas realizaciones de Fórmula (II), X es -N'R'-, en donde R' se selecciona independientemente de H, haloalquilo, o alquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (II), por ejemplo, sustituido opcionalmente con uno o dos o tres halógenos.

55 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, octilo, nonilo o decilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres halógenos.

60 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es arilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (II), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es fenilo o naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

5 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es fenilo o naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

10 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es heteroarilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (II), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

15 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

20 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

25 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es heterociclilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (II), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

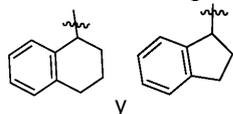
En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es tetrapiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

30 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es tetrapiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

35 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (II), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

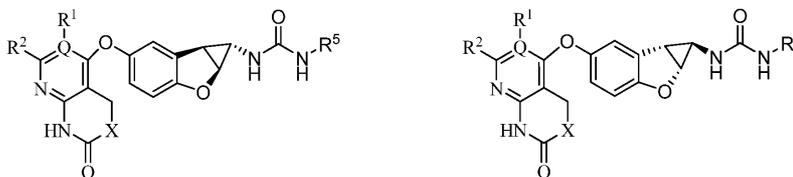
40 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (II).

45 En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es un grupo monocíclico cicloalquilo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o grupo bicíclico cicloalquilo seleccionado de aquellos dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado de sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] (tal como



50 y alquilo. En algunas realizaciones de Fórmula (II), R⁵ es un grupo monocíclico cicloalquilo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o grupo bicíclico cicloalquilo seleccionado de aquellos dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado de sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] (tal como

En algunas realizaciones de Fórmula (II), el compuesto está en cualquiera de las siguientes configuraciones:

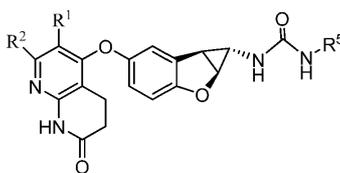


IIa

IIb.

55

En algunas realizaciones de Fórmula (II), los compuestos de Fórmula (I) se representan por la Fórmula (III)



III

estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

- 5 R^1 , y R^2 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquinilo, -CN, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -COR⁶, -CO₂R⁶, -CONR⁹R⁷, -C(=NR⁶)NR⁷R⁸, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶CO₂R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁷, y -NR⁶SO₂arilo, en donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, y heterociclilo son sustituidos independientemente de forma opcional con al menos un sustituyente R⁹, o (R^1 y R^2) junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹; con la condición que R^1 esté ausente cuando Q es N;
- 10 R^5 cada uno está seleccionado de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, anillos heteroarilo, cada uno está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹;
- 15 R^6 , R^7 y R^8 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; o (R^6 y R^7), y /o (R^7 y R^8) junto con el o los átomos a los que están unidos, cada uno forma un anillo seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹;
- 20 R^9 se selecciona de halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquinilo, oxo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', nitro, -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arilo, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', y -NR'SO₂arilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o grupo heterociclilo cada uno está sustituido opcionalmente de manera independiente por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo y haloalquilo, en donde R', R'', y R''' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R''), y /o (R'' y R''') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo, y anillos heteroarilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

30 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^1 y R^2 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de hidrógeno, halógeno, y alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ (tal como alquilo no sustituido o haloalquilo).

En algunas realizaciones de Fórmula (III), cada uno de R^1 y R^2 es hidrógeno.

35 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (III), por ejemplo, sustituido opcionalmente con uno o dos o tres halógenos.

40 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, octilo, nonilo o decilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres halógenos.

En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es arilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹ como se define en la Fórmula (III), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (III).

45 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es fenilo o naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ como se define en la Fórmula (III).

50 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es fenilo o naftilo o indanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

55 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es heteroarilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R^9 como se define en la Fórmula (III), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (III).

- 5 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (III).

10 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

15 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es heterociclilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R^9 como se define en la Fórmula (III), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (III).

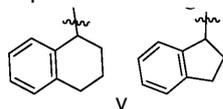
20 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es tetrapiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (III).

25 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es tetrapiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

30 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R^9 como se define en la Fórmula (III), por ejemplo sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (III).

En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es un grupo monocíclico o bicíclico cicloalquilo cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (III).

35 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es un grupo monocíclico cicloalquilo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o grupo cicloalquilo bicíclico seleccionado de aquellos dispuestos como un anillo bicíclico seleccionados del sistema de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] (tal como

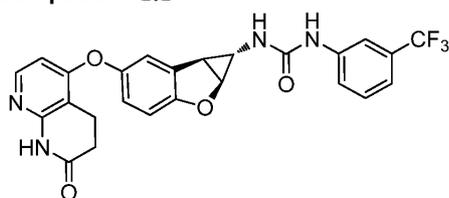


40 y), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^9 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo, y alquilo, o (R' y R'') junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

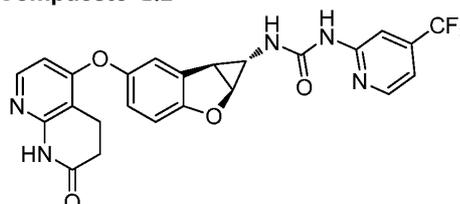
45 En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^5 es grupo monocíclico cicloalquilo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

También se proporciona en el presente documento al menos un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Compuesto 1.1

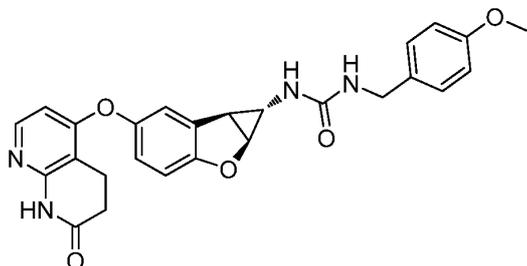


Compuesto 1.2

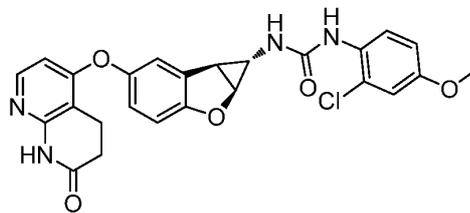


50

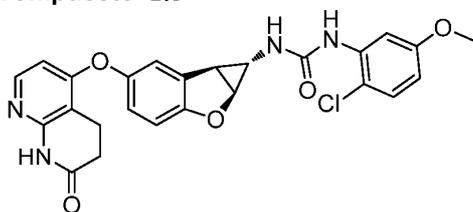
Compuesto 1.3



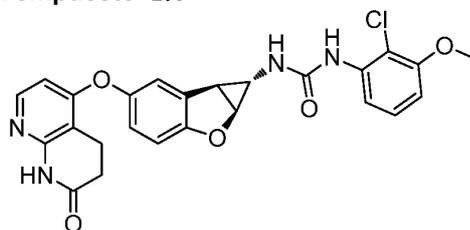
Compuesto 1.4



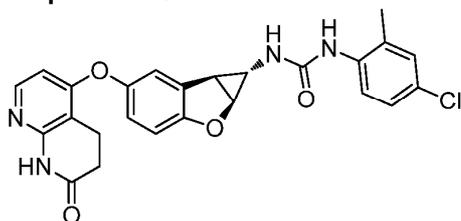
Compuesto 1.5



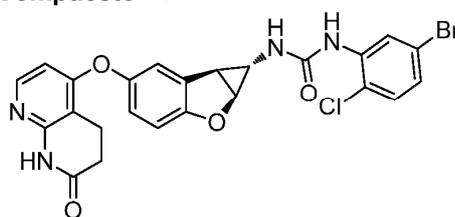
Compuesto 1.6



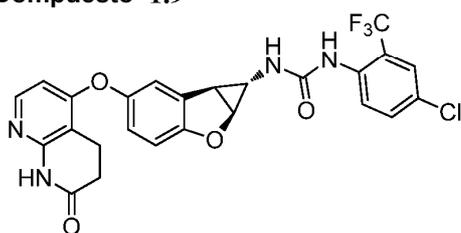
Compuesto 1.7



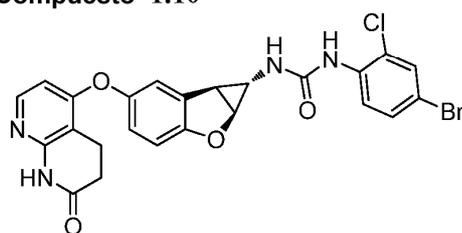
Compuesto 1.8



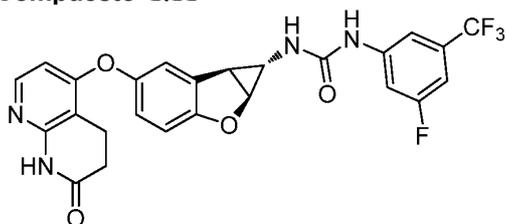
Compuesto 1.9



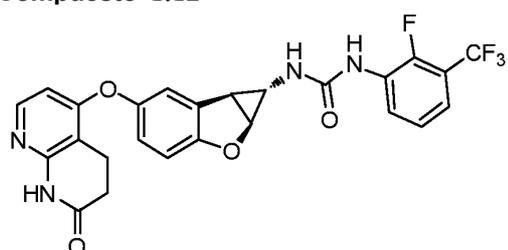
Compuesto 1.10



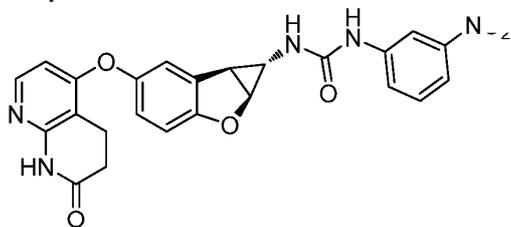
Compuesto 1.11



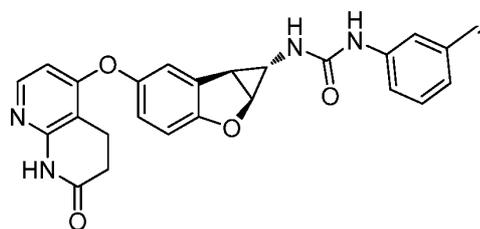
Compuesto 1.12



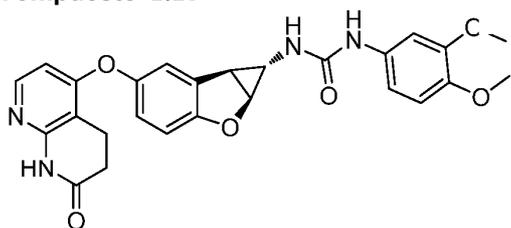
Compuesto 1.13



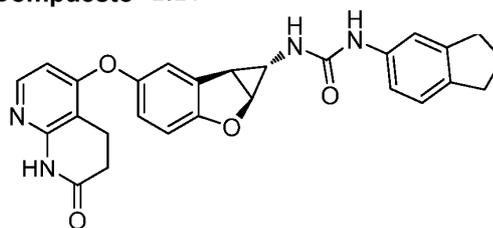
Compuesto 1.14



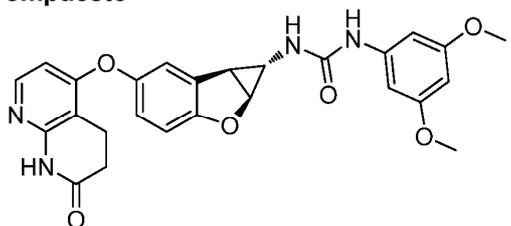
Compuesto 1.15



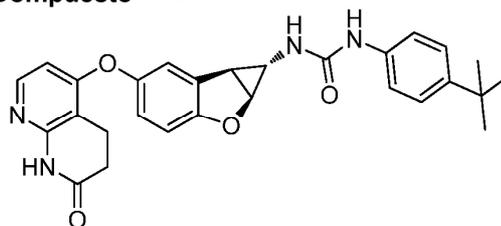
Compuesto 1.16



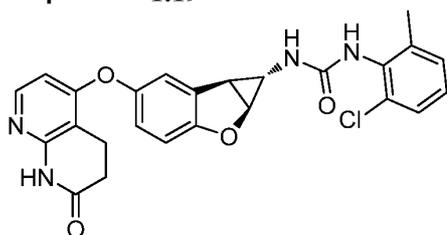
Compuesto 1.17



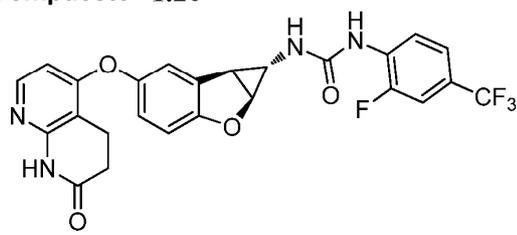
Compuesto 1.18



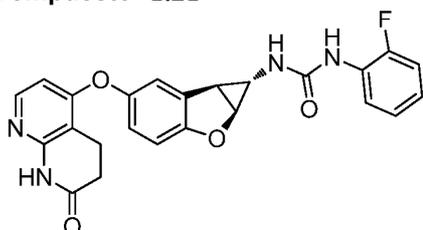
Compuesto 1.19



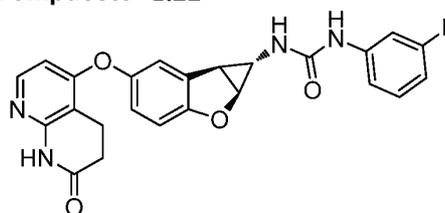
Compuesto 1.20



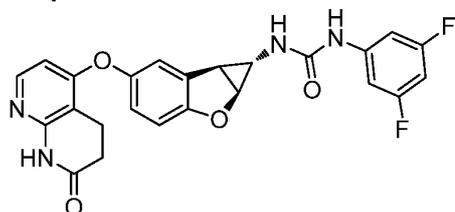
Compuesto 1.21



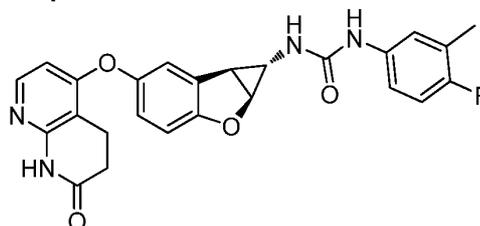
Compuesto 1.22



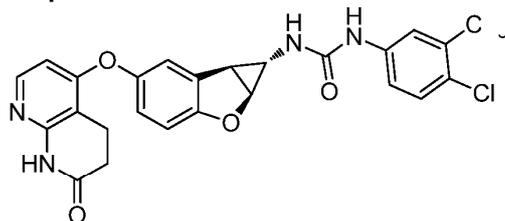
Compuesto 1.23



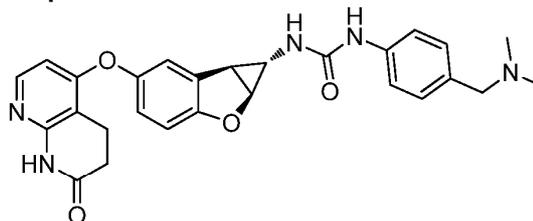
Compuesto 1.24



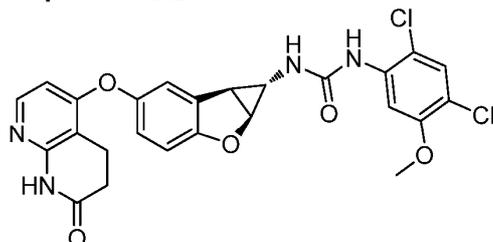
Compuesto 1.25



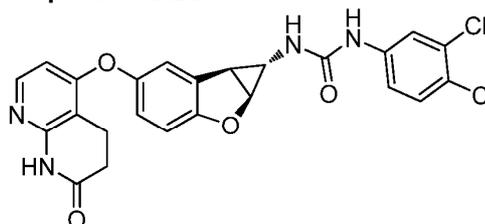
Compuesto 1.26



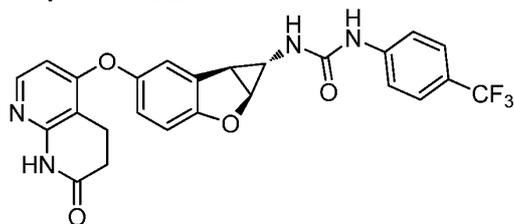
Compuesto 1.27



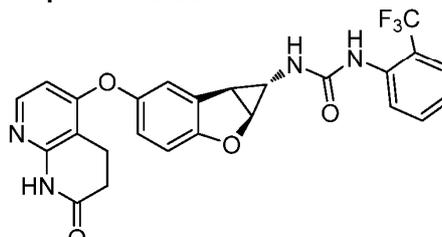
Compuesto 1.28



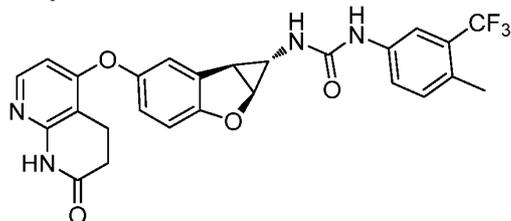
Compuesto 1.29



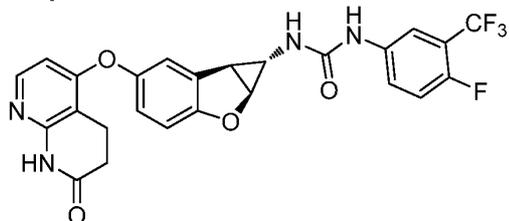
Compuesto 1.30



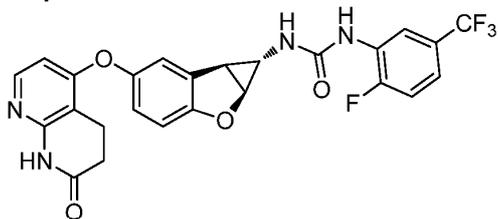
Compuesto 1.31



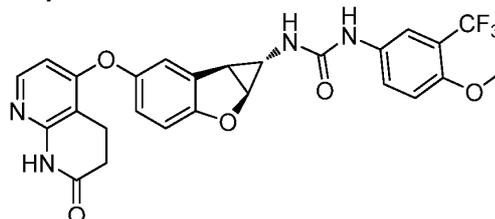
Compuesto 1.32



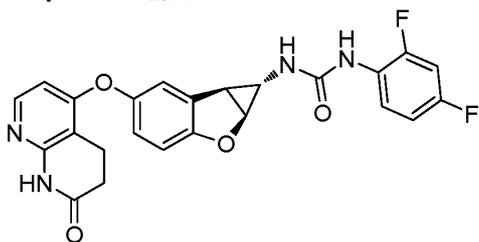
Compuesto 1.33



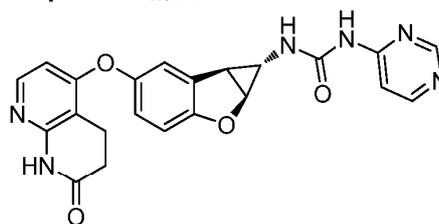
Compuesto 1.34



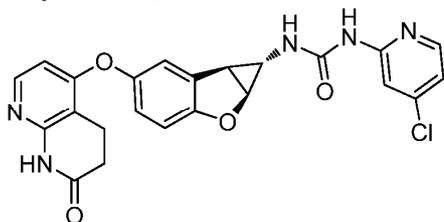
Compuesto 1.35



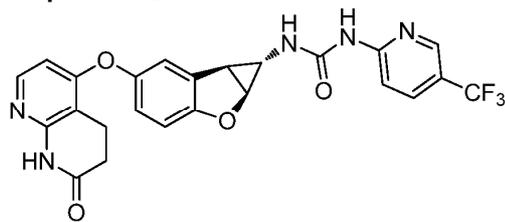
Compuesto 1.36



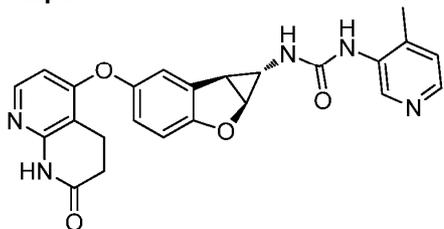
Compuesto 1.37



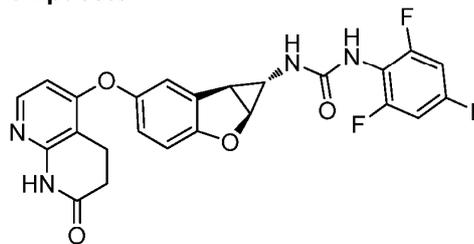
Compuesto 1.38



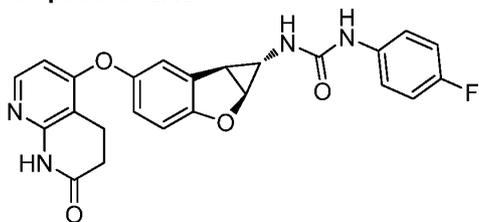
Compuesto 1.39



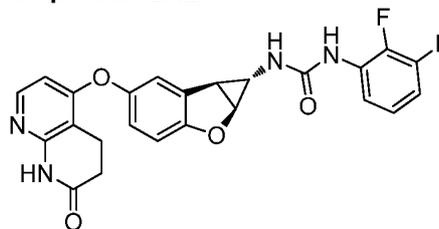
Compuesto 1.40



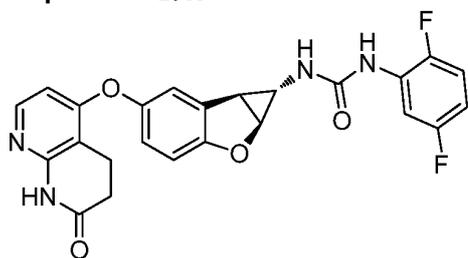
Compuesto 1.41



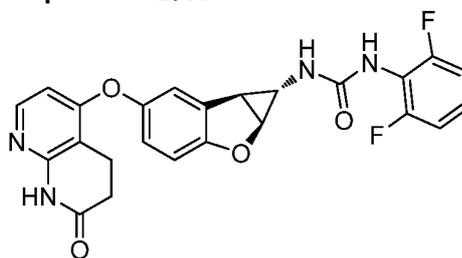
Compuesto 1.42



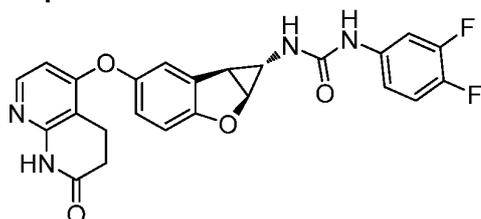
Compuesto 1.43



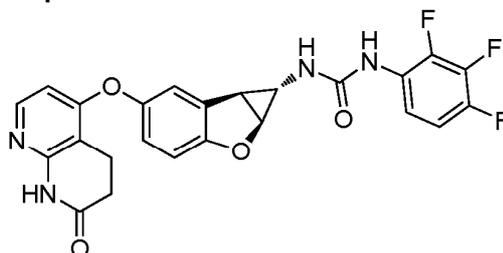
Compuesto 1.44



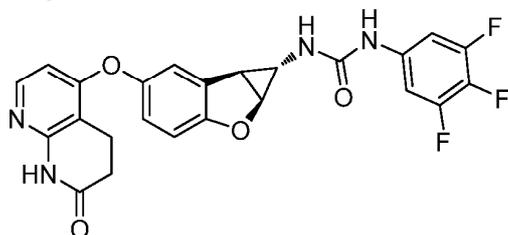
Compuesto 1.45



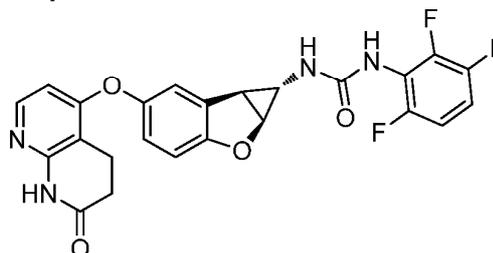
Compuesto 1.46



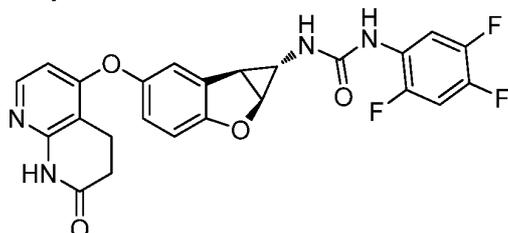
Compuesto 1.47



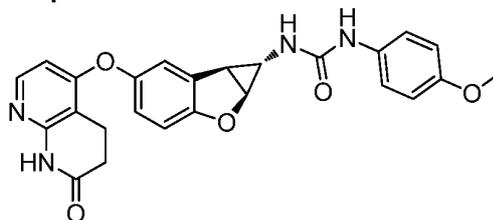
Compuesto 1.48



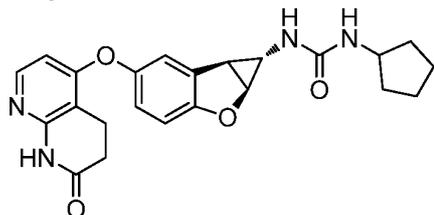
Compuesto 1.49



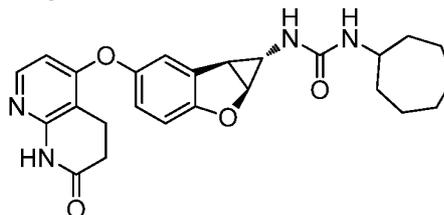
Compuesto 1.50

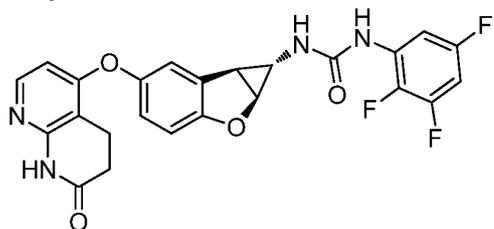
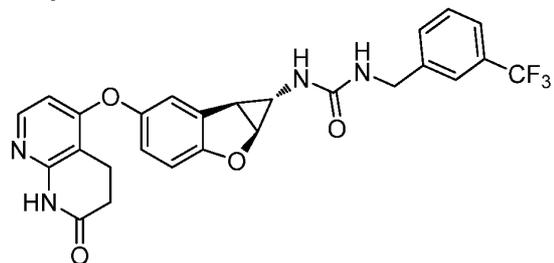
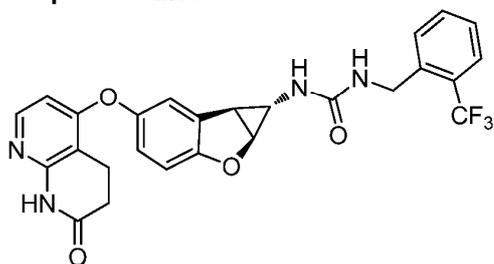
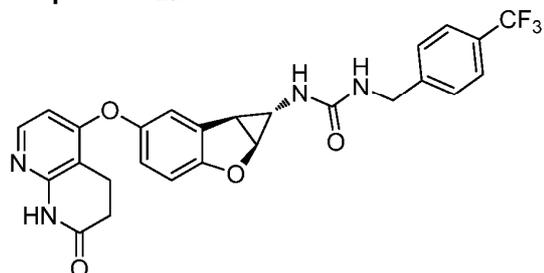
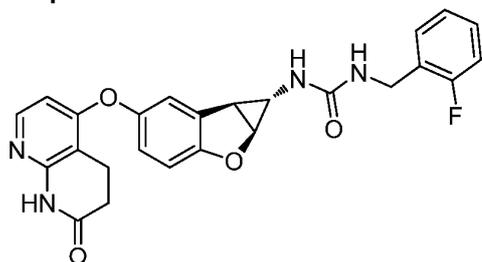
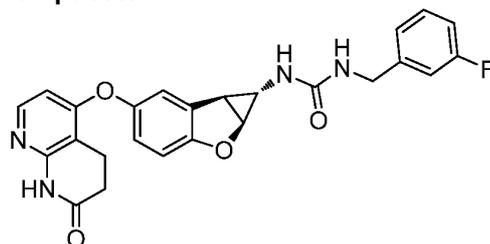
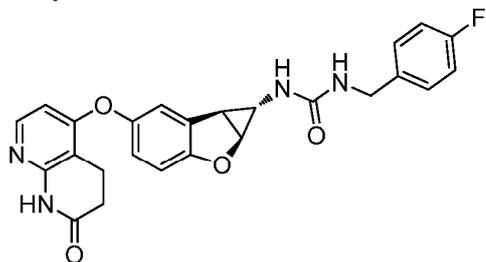
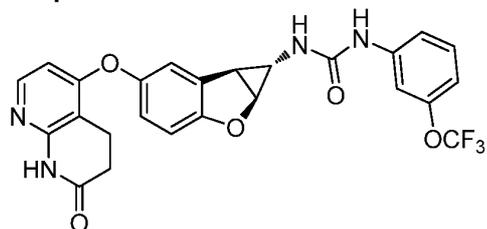


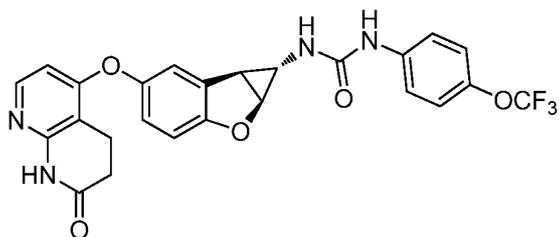
Compuesto 1.51



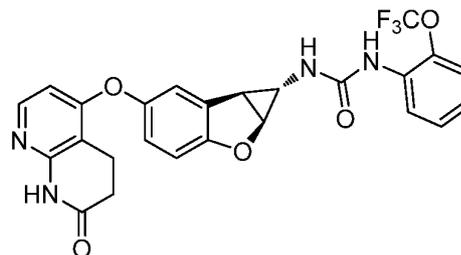
Compuesto 1.52



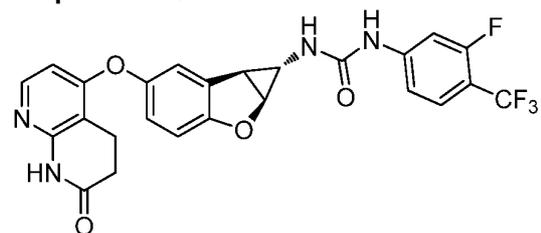
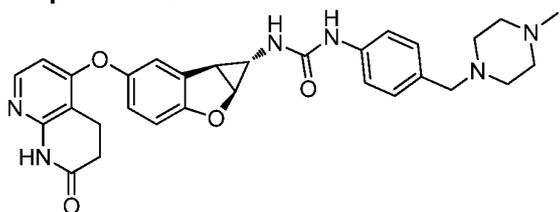
Compuesto 1.53**Compuesto 1.54****Compuesto 1.55****Compuesto 1.56****Compuesto 1.57****Compuesto 1.58****Compuesto 1.59****Compuesto 1.60****Compuesto 1.61****Compuesto 1.62**



Compuesto 1.63

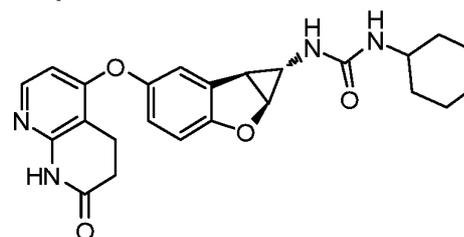
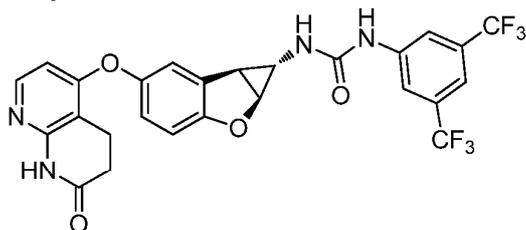


Compuesto 1.64



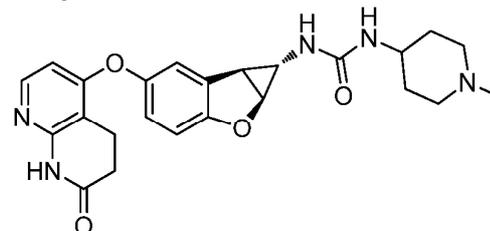
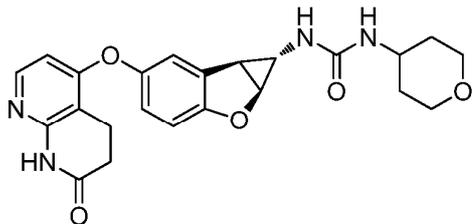
Compuesto 1.66

Compuesto 1.65



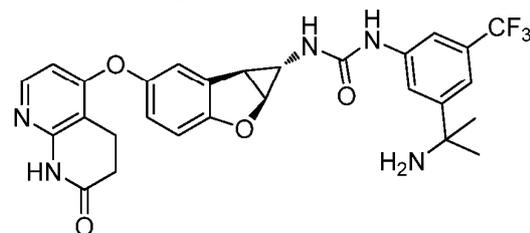
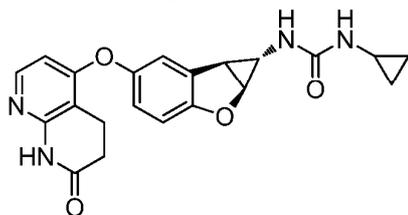
Compuesto 1.68

Compuesto 1.67



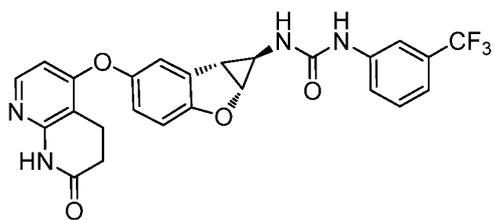
Compuesto 1.70

Compuesto 1.69

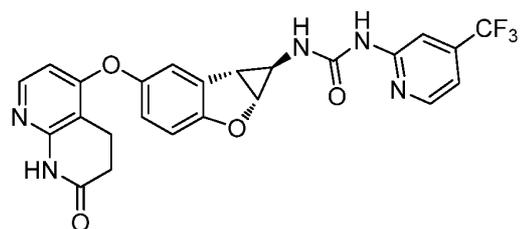


Compuesto 1.72

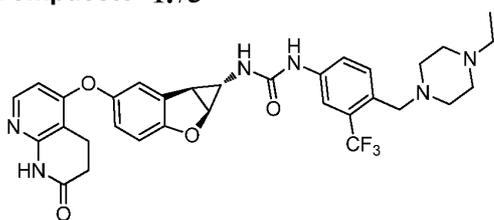
Compuesto 1.71



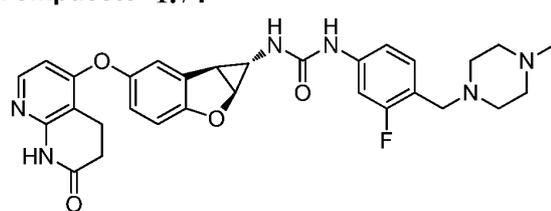
Compuesto 1.73



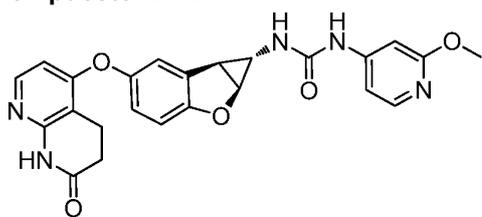
Compuesto 1.74



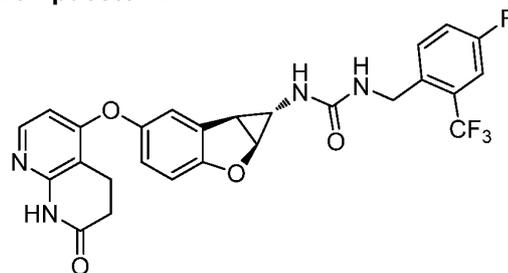
Compuesto 1.75



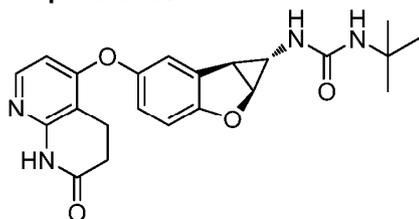
Compuesto 1.76



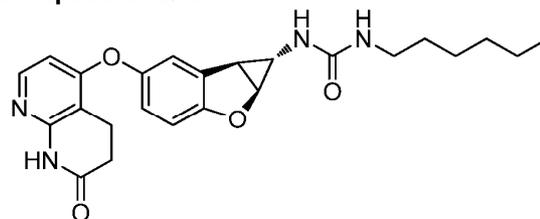
Compuesto 1.77



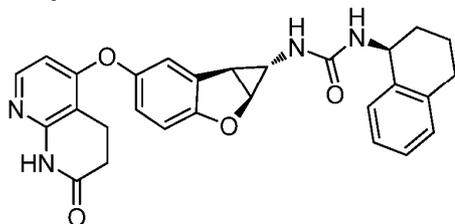
Compuesto 1.78



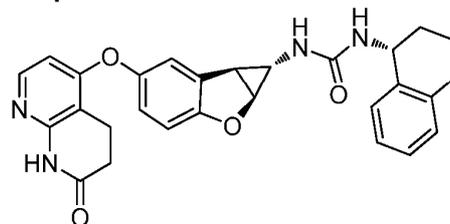
Compuesto 1.79



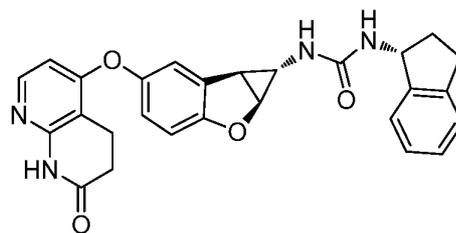
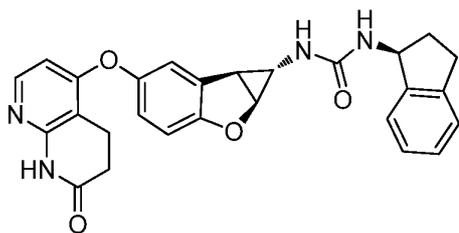
Compuesto 1.80



Compuesto 1.81

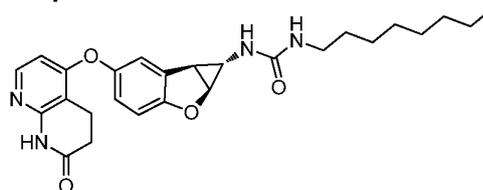
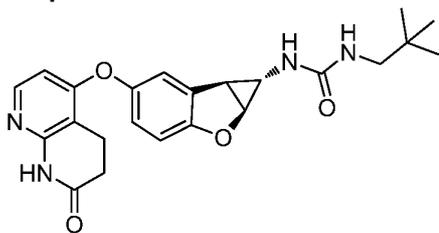


Compuesto 1.82



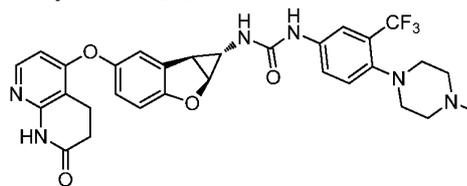
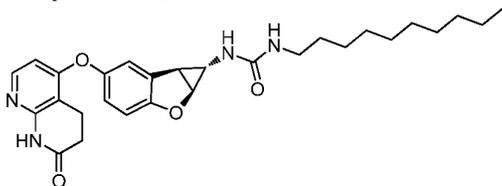
Compuesto 1.83

Compuesto 1.84

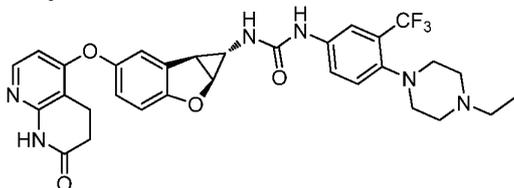


Compuesto 1.85

Compuesto 1.86

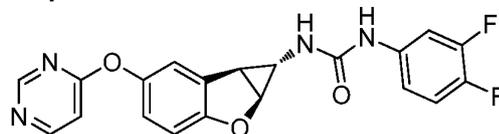
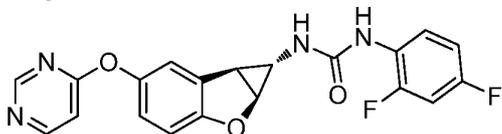


Compuesto 1.87



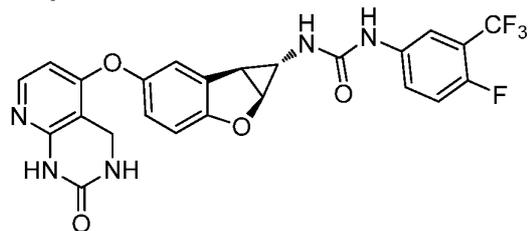
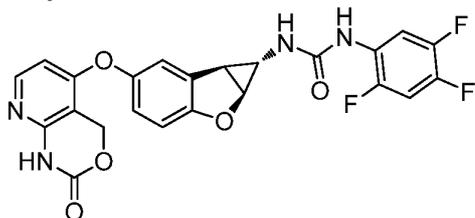
Compuesto 2.1

Compuesto 2.2

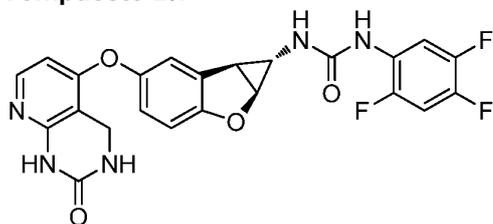


Compuesto 2.3

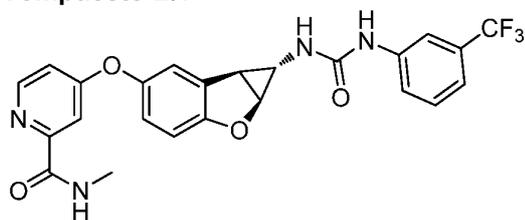
Compuesto 2.4



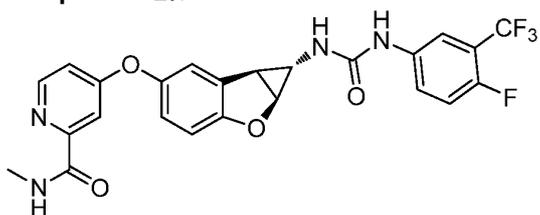
Compuesto 2.5



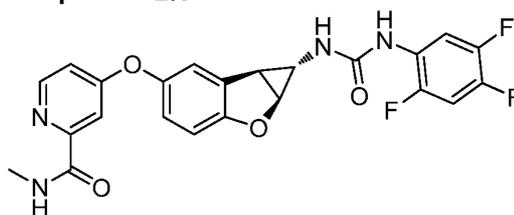
Compuesto 2.6



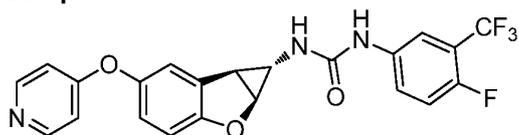
Compuesto 2.7



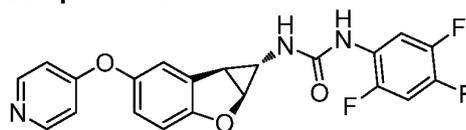
Compuesto 2.8



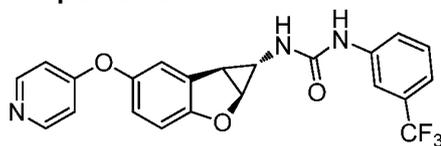
Compuesto 2.9



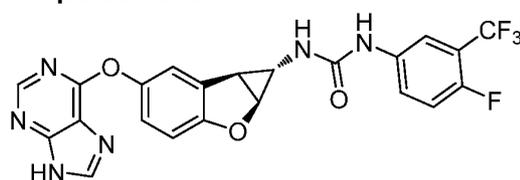
Compuesto 2.10



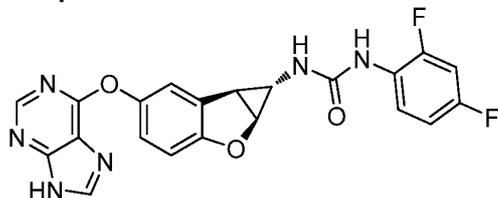
Compuesto 2.11



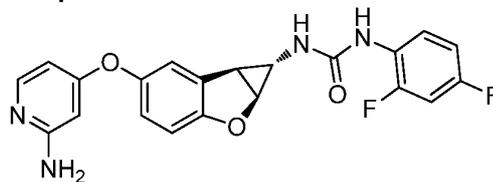
Compuesto 2.12



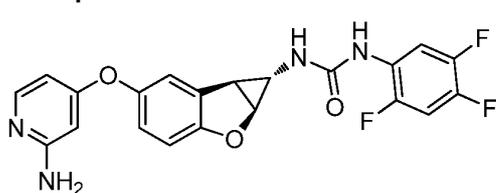
Compuesto 2.13



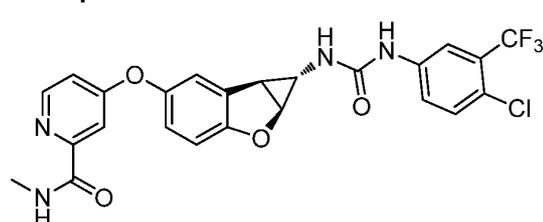
Compuesto 2.14



Compuesto 2.15

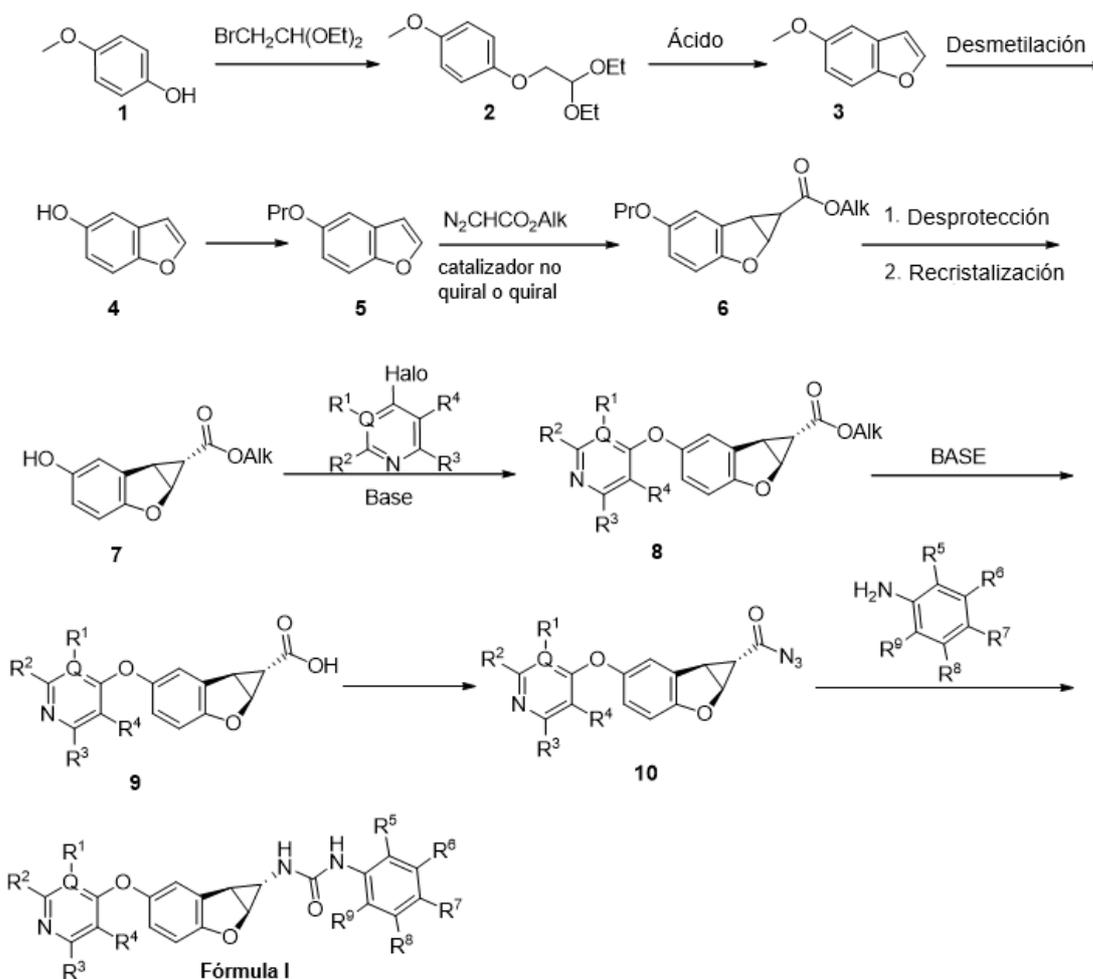


Compuesto 2.16



Los compuestos descritos en el presente documento y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden sintetizarse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado junto con la descripción en el presente documento. La siguiente ecuación química ilustra los métodos para la preparación de algunos de los compuestos descritos en el presente documento.

5

Esquema I

Pr=grupo protector;
PrO=grupo hidroxilo protegido;
Alk=grupo alquilo;
Halo=halógeno;

10 En este esquema, un 4-metoxifenol disponible en el mercado **1** reacciona con 2-bromo-1,1-dietoxietano para formar la Fórmula de **2**, entonces el anillo es cerrado en presencia de condiciones ácidas para dar 5-metoxibenzofurano **3**. Luego se retira el grupo metilo y el grupo hidroxilo de la Fórmula **4** es protegido con un grupo hidroxilo de protección (tales como metilo, etilo, alcohol isopropílico, bencilo, p-metoxibencilo, tritilo, metoximetilo, tetrahidropiranyl acetilo, benzoato, trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, terc-butildimetilsililo o terc-butilodifenilsililo, además como bencilo de bromuro de bencilo y terc-butilodifenilsililo de TBSCl) para proporcionar un hidroxibenzofurano protegido de la Fórmula **5**. El compuesto de la Fórmula **5** reaccionó con alquilo diazo-acetato (como diazo-acetato de etilo) en presencia de un catalizador de Rh o Cu para proporcionar un derivado del ciclopropano de Fórmula **6**. El quiral derivado de la Fórmula **6** se puede obtener mediante el uso de un catalizador quiral formado in situ de Cu (OCCF₃)₂ y un alcohol quiral de aminoácidos o mediante el uso de un catalizador de Rh quiral disponible comercialmente. El compuesto de Fórmula **6** se desprotege como se describió anteriormente para proporcionar un derivado del fenol (por ejemplo, el TMS protección de grupo pueden quitarse por tratamiento con HCl/EtOH). La Fórmula **7** puede obtenerse mediante recristalización simple. El derivado de fenol resultante de la Fórmula **7** reaccionó con haloheteroarilo derivado (por ejemplo, fluoro-sustituido heteroarilo derivado) para proporcionar un compuesto de Fórmula **8**, que posteriormente se hidroliza en el ácido libre del Fórmula **9** usando una base como hidróxido de sodio. Un compuesto de Fórmula **9** reaccionó con DPPA (azida de difenilfosforilo) para formar la Fórmula **10**, que se reorganiza para producir un compuesto de Fórmula I en presencia de la anilina.

15

20

25

También se describe un método para tratar o prevenir trastornos hiperproliferativos, como el cáncer, que comprende administrar a un sujeto, como un mamífero o humano en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptadas de los mismos descritos en el presente documento.

5 También se describe un método para tratar o prevenir trastornos hiperproliferativos, como el cáncer mediante la inhibición de Raf quinasas o atenuadores de Raf quinasa, que comprende administrar a un sujeto, como un mamífero o humano cantidad en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptadas de los mismos descritos en el presente documento.

15 También se describe un método para tratar o prevenir cáncer incluyendo pero no limitado a, por ejemplo, melanomas y cáncer de tiroides, adenocarcinoma de Barret, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres hematológicos, cáncer del tracto biliar, cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer de endometrio, cáncer de la sangre, carcinoma de colon intestinal grandes, linfoma histiocítico, adenocarcinoma del pulmón, que comprende administrar a un sujeto, como un mamífero o humano en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptadas del mismo descritas en el presente documento.

20 También se describe un método para el tratamiento o prevención de los trastornos asociados con la degeneración neuronal resultante de eventos isquémicos, incluyendo isquemia cerebral después de un paro cardíaco, accidente cerebrovascular y demencia por infarto múltiple, que comprende administrar a un sujeto, como un mamífero o humano en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptadas de los mismos descritas en el presente documento.

30 También se describe un método para el tratamiento o prevención de los trastornos asociados con éstos después de los eventos isquémicos cerebrales como los resultantes de traumatismos, cirugía y/o durante el parto, así como en la poliquistosis renal, que comprende administrar a un sujeto, como un mamífero o humano cantidad en necesidad del mismo farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptadas de los mismos descritos en el presente documento.

35 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptadas de los mismos descritos en el presente documento y vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o adyuvantes.

40 También se describe en el presente documento un método de tratamiento de cáncer sensible a la inhibición de la Raf quinasa que comprende administrar a un sujeto, como un mamífero o humano, que necesitan tratamiento para el cáncer de una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos descritos en el presente documento.

45 El menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados solos o en combinación con al menos un otro agente terapéutico para el tratamiento. En algunas realizaciones, al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. Al menos un agente terapéutico adicional puede ser, por ejemplo, seleccionado de agentes anti-hiperproliferativos, anticancerígenos y quimioterapéuticos. El compuesto al menos uno y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable en el presente documento descritos en el presente documento pueden ser administrados con el al menos un otro agente terapéutico en forma de dosis única o como una forma de dosificación independientes. Cuando se administra como una forma de dosificación independientes, al menos un otro agente terapéutico pueda ser administrado antes a, al mismo tiempo, o siguiente administración del compuesto al menos uno y/o al menos uno farmacéuticamente aceptables de sal descrita en el presente documento "agente quimioterapéutico" es un compuesto del producto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en la "terapia dirigida" y quimioterapia convencional. Los agentes quimioterapéuticos adecuados pueden ser, por ejemplo, seleccionados de: agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferones, tal como IFN- α e interleucinas, tal como IL-2); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de la célula tumoral (por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico); reactivos de terapia génica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas tumorales; e inhibidores de angiogénesis.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.); Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.); Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca); Sunitinib (SUTENT®, Pfizer); Letrozol (FEMARA®, Novartis); mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis); PTK787/ZK 222584 (Novartis); Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi); 5-FU (5-fluorouracilo); Leucovorina; Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth); Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline); Lonafarnib (SCH 66336); Sorafenib (NEXAVAR®, Bayer); Irinotecan (CAMPTOSAR®, Pfizer) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca); AG1478, AG1571 (SU 5271, Sugen); agentes alquilantes como la tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquilo como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas tal como altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (como bullatacin y bullatacinona); una camptotecina (como el análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 y sus análogos sintéticos adozelesin, carzelesin y bizelesin; criptoficinas (como criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina y sus análogos sintéticos, tales como KW-2189 y CB1-TM1; eleuterobina; pancratistatin; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno como el clorambucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenosterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, como los antibióticos de enodina (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma11 como omega1 caliqueamicina (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, tal como dinemicina A; bifosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enedina de cromoproteína relacionados, aclacinomisinas, actinomocina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, cromocinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tal como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tal como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tal como denopterina, metotrexato, pteropterina, denopterina, trimetrexato; análogos de purinas tal como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprine, tioguanina; análogos de pirimidina tal como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxiridina; andrógenos tal como calusterona, dromostanolona propionato, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tal como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; proveedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glicósida; ácido aminol evulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; una epitolona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tal como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg); pazoxano; rizoxina; sizofuran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2, 2', 2''-triclortrietilamina; tricotecenos (tal como la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretan; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (Cremofor-libre), formulaciones de nanopartícula diseñadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) y TAXOTERE® (docetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tal como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrone; tenipósido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tal como ácido retinoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

El "agente quimioterapéutico" también puede seleccionarse, por ejemplo, de: (i), (ii) o (iii) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormona en tumores tal como anti-estrógenos y moduladores del receptor de estrógeno selectivos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tal como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tal como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa tal como inhibidores de MEK1/2, por ejemplo, trametinib, selumetinib, pimasertib y GDC-0973; (v) inhibidores de quinasa de lípido; (vi) oligonucleótidos antisentido, dicha astosa que inhibe la expresión de genes en rutas de señalización implicada en proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tal como inhibidores de expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) y los inhibidores de expresión de HER²; (viii) vacunas tal como vacunas de terapia de gen, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos tal como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

65

El "agente quimioterapéutico" también se pueden seleccionar, por ejemplo, de anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado de fármaco de anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, se seleccionan de: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pefusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, visilizumab, nivolumab y Pembrolizumab.

También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición que comprende al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse de diversas maneras conocidas, como por ruta oral, tópica, rectal, parenteral, por el aerosol de la inhalación, o a través de un reservorio implantado, aunque la ruta más conveniente en cualquier caso dependerá del hospedero particular y la naturaleza y la severidad de las condiciones para que se administre el principio activo. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Las composiciones descritas en el presente documento pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica.

Al menos un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo administrado por ruta oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, tabletas, pastillas, grageas, granulados y polvos, o en formas de dosificación de líquidos, como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. Al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos en el presente documento se describen pueden también administrarse por ruta parenteral, en las formas de dosificación de líquidos estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosis que pueden utilizarse también para administrar al menos un compuesto seleccionado de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento como un ungüento, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para administración tópica, solución oftálmica o formación de suspensión, es decir, gotas oftálmicas, para la administración ocular, como una composición de polvo o aerosol de aerosol para inhalación o administración intranasal, o como una crema, ungüento, spray o supositorio para administración rectal o vaginal.

Las cápsulas de gelatina que contienen el compuesto al menos uno y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en el presente documento y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de la celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares, pueden también utilizarse. Los diluyentes similares se pueden utilizar para hacer comprimidos. Las tabletas y cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua del medicamento durante un período de tiempo. Los comprimidos pueden ser recubiertos de azúcar o recubiertos con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera o cubierta entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación de líquidos para administración oral pueden además comprender al menos un agente seleccionado de agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación de los pacientes.

En general, agua, un aceite adecuado, solución salina dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones relacionados con azúcar y glicoles como el propilenglicol o polietilen glicoles pueden ser ejemplos de vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral pueden abarcar una sal soluble en agua del compuesto al menos uno descrito en este documento, al menos un agente estabilizador adecuado, y si es necesario, al menos una sustancia amortiguadora. Los agentes de antioxidación tal como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sean solos o combinados, pueden ser ejemplos de agentes de estabilización adecuados. El ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio pueden utilizarse también como ejemplos de agentes de estabilización adecuados. Además, soluciones parenterales además pueden comprender al menos un preservativo,

seleccionado, por ejemplo, de cloruro de benzalconio, metil- y propilparabeno y clorobutanol.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, seleccionado de vehículos que son compatibles con los ingredientes activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaces de estabilizar los ingredientes activos) y no perjudiciales para el sujeto a tratarse. Por ejemplo, los agentes solubilizantes, tal como ciclodextrinas (que pueden formar complejos específicos, más solubles con él al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento), pueden ser utilizadas como excipientes farmacéuticos para el suministro de los ingredientes activos. Los ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio, y pigmentos tal como D&C amarillo # 10. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, un texto de referencia convencional en la técnica.

El al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos descritos en el presente documento además pueden ser examinados para la eficacia en el tratamiento de cáncer por ensayos *in vivo*. Por ejemplo, el compuesto al menos uno y/o las sales al menos una farmacéuticamente aceptable descrita en este documento pueden administrarse a un animal (por ejemplo, un modelo de ratón) con cáncer y pueden accederse a sus efectos terapéuticos. Los resultados positivos en una o más de dichas pruebas son suficientes para aumentar el depósito científico del conocimiento y por lo tanto suficientes para demostrar la utilidad práctica de los compuestos y/o sales probadas. Basado en los resultados, un intervalo de dosificación apropiado y ruta de administración para animales, tal como humanos, también se pueden determinar.

Para la administración por inhalación, al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos descritos en el presente documento pueden entregarse convenientemente en la forma de una presentación de aerosol de aerosol de envases a presión o nebulizadores. Al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos descritos en el presente documento también pueden ser entregado como polvos, que pueden ser formulados y la composición del polvo puede ser inhalada con la ayuda de un inhalador de polvo de insuflación. Un sistema de entrega a modo de ejemplo para inhalación puede ser un aerosol para inhalación (MDI) de dosis medida, que puede ser formulado como una suspensión o solución de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento en al menos un propulsor adecuado, seleccionado, por ejemplo, fluorocarbonos e hidrocarburos.

Para la administración ocular, una preparación oftálmica puede formularse con un porcentaje del peso adecuado de una solución o suspensión de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos descritos en el presente documento en un vehículo oftálmico correspondiente, tal que al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables al menos uno de los mismos descritos en el presente documento se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente permitir que el compuesto penetrar en las regiones internas y córneas del ojo.

Las formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos descritos en el presente documento incluyen, pero no están limitadas a, cápsulas de gelatina dura y blanda, tabletas, inyectables parenterales y suspensiones orales.

La dosificación administrada dependerá de factores, tal como la edad, salud y peso del receptor, el grado de la enfermedad, el tipo de tratamiento concurrente, si cualquiera, frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, una dosificación diaria del principio activo puede variar, por ejemplo, de 0,1 a 2000 miligramos por día. Por ejemplo, 10-500 mg una vez o múltiples veces al día pueden ser efectivos para obtener los resultados deseados.

En algunas realizaciones, un gran número de cápsulas unitaria puede ser preparado rellenando las cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándar cada una con, por ejemplo, 100 miligramos de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en el presente documento en polvo, 150 mg de lactosa, 50 miligramos de celulosa y estearato de magnesio 6 mg.

En algunas realizaciones, una mezcla de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, un aceite digerible como el aceite de soya, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva puede ser preparado e inyectado por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas son lavadas y secadas.

5 En algunas realizaciones, un gran número de tabletas puede ser preparado por los procedimientos convencionales para que la unidad de dosificación comprende, por ejemplo, 100 miligramos de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Los recubrimientos apropiados pueden aplicarse para aumentar la palatabilidad o retardo de la absorción.

10 En algunas realizaciones, una composición parenteral adecuada para la administración por inyección puede prepararse al agitar 1,5 % en peso del compuesto y/o al menos un enantiómero, diastereómero, o su sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento en 10 % en volumen de propilenglicol. La solución se hace al volumen esperado con agua para inyección y se esteriliza.

15 En alguna realización, se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral. Por ejemplo, cada 5 ml de una suspensión acuosa que comprende 100 miligramos de finamente dividida al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, 100 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 gramos de sorbitol solución, U.S.P. y 0,025 ml de vainillina se puede utilizar.

20 Las mismas formas de dosificación generalmente pueden utilizarse cuando al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables son administrados paso a paso o en combinación con algún otro agente terapéutico. Cuando los fármacos se administran en combinación física, la forma de dosificación y ruta de administración se debe seleccionar dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. Así el término "co-administración" se entiende que incluye la administración de al menos dos agentes de manera concomitante o secuencial, o alternativamente como
25 una combinación de dosis fijas de al menos dos componentes activos.

30 El al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), estereoisómeros de los mismos y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritos en este documento pueden ser administrados como el principio activo único o en combinación con al menos un segundo principio activo, seleccionado, por ejemplo, de otros activos conocidos por ser útiles para el tratamiento de cáncer en un paciente.

35 Los ejemplos a continuación están diseñados para ser estrictamente ilustrativos y no se deben considerar que sean limitativos de ninguna manera. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero algunos errores y desviaciones experimentales se deben tener en cuenta. A menos que se indique lo contrario, la temperatura está en grados centígrados. Los reactivos fueron comprados de proveedores comerciales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o TCI y fueron utilizados sin una posterior purificación salvo que se indique lo contrario.

40 A menos que se indique lo contrario, las reacciones indicadas a continuación fueron realizadas bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado en disolventes anhidros; los matraces de reacción fueron ajustados con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa; y la cristalería se secó en el horno y/o con calor.

45 A menos que se indique lo contrario, la purificación por cromatografía de columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho SepPak de sílice (Waters), o se llevó a cabo en un sistema de purificación de Teledyne Isco Combiflash utilizando cartuchos pre-empacados de gel de sílice.

50 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un instrumento Varian operando en 400 MHz. Los espectros ¹H-RMN se obtuvieron usando CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃OD, D₂O, *d*₆-DMSO, *d*₆-acetona o (CD₃)₂CO como un disolvente y tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual (CDCl₃: 7,25 ppm; CD₃OD: 3,31 ppm; D₂O: 4,79 ppm; *d*₆-DMSO: 2,50 ppm; *d*₆-acetona: 2,05; (CD₃)₂CO: 2,05) como el estándar de referencia. Cuando se describen multiplicidades de pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), qn (quintuple), sx (sextuplete), m (multiplete), s (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Constantes de acoplamiento, cuando se dan, se reportan en Hertz (Hz). Todos los nombres del compuesto excepto los reactivos
55 fueron generados por ChemDraw versión 12.0.

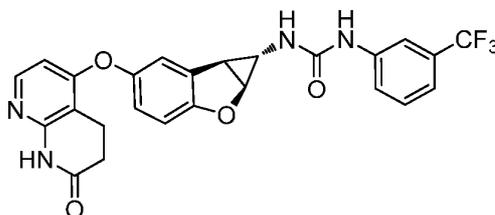
En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

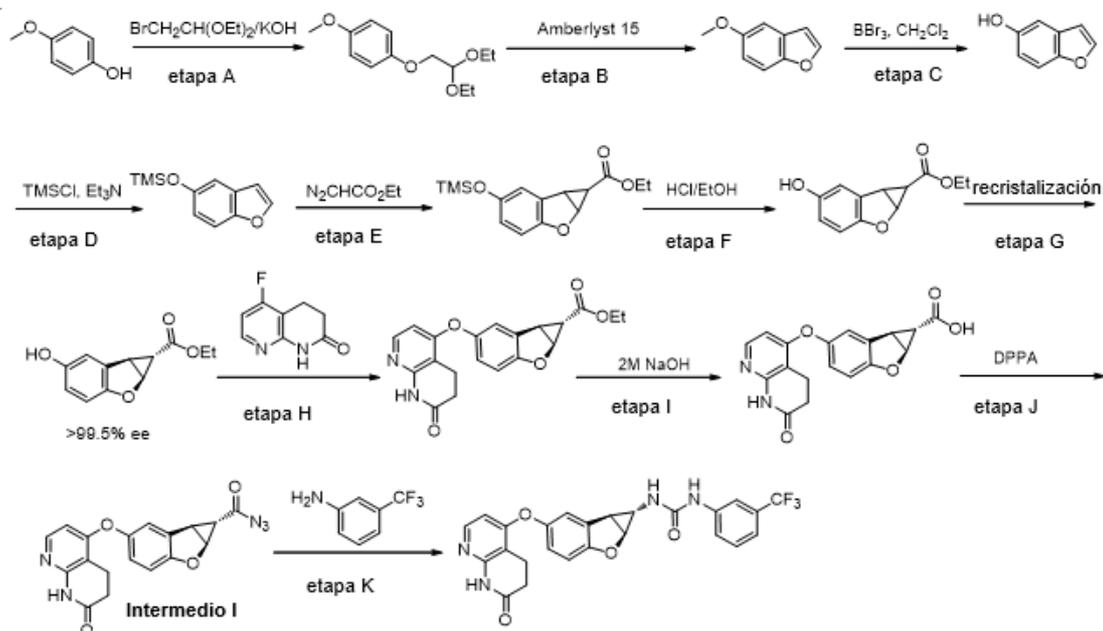
AcOH	Ácido acético
Ac	Acuoso
Salmuera	Solución acuosa saturada de cloruro de sodio
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo

CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
Dppf	1,1"-bis(difenilfosfino)ferroceno
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Et ₂ O o éter	Dietil éter
G	gramos
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IPA	2-propanol
i-PrOH	alcohol isopropílico
mg	miligramos
ml	mililitros
mmol	milimol
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Min	minutos
em o EM	Espectro de masas
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
PE	éter de petróleo
PPA	Ácido fosfórico
Tr	Tiempo de retención
TA o ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra-butil amonio
TBSCl	Cloruro de terc-butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
μl	Microlitros

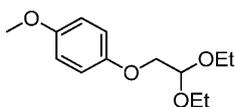
Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos 1.1-1.87

5 **Compuesto 1.1:** 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea





Etapa A: 1-(2,2-dietoxietoxi)-4-metoxibenceno



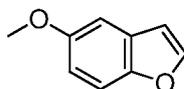
5

A una solución agitada de 4-Metoxifenol (500 g, 4 mol) en DMSO (500 ml) se añade KOH (400 g, 7,1 mol, eq 1,78) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla resultante se calentó a 120 °C. 2-bromo-1,1-dietoxietano (850 g, 4,3 mol) se añadió en gotas dentro de 2 horas a esta temperatura y se agitó durante 2 horas. La mezcla fue tratada con agua (1000 ml) y PE (1000 ml), filtrada a través de una almohadilla de celite. La fase líquida se extrajo con PE (500 ml x 2). La materia orgánica combinada fue lavada con NaOH acuoso (2 N, 300 ml x 2), salmuera (500 ml x 3), secados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (850 g, 88 %) como un aceite amarillo claro que se utilizó en la etapa siguiente directamente. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,98 - 6,78 (m, 4H), 4,76 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 3H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 6H) ppm.

10

15

Etapa B: 5-metoxibenzofurano



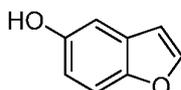
20

Se agitó la mezcla del producto de etapa (420 g, 1,87 mmol) y Amberlyst 15 (42 g) en tolueno (2 l) en reflujo durante 6 horas con retiro concomitante del azeótropo de EtOH generado en la reacción (mantener el disolvente más que 1,5 l). La mezcla de reacción resultante se filtró y la resina se lavó con un exceso de tolueno. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad a presión reducida. El producto bruto fue destilado a 100 °C a presión reducida a través de una bomba de aceite laboratorio permitirse (105 g, fracción 74 °C). El sólido se diluyó con 1000 ml de PE y lavó con NaOH (3 M, 200 ml x 2), salmuera (500 ml x 3), secados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar los compuestos del título (85 g, 33 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 3,84 (s, 3H) ppm.

25

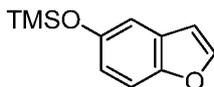
30

Etapa C: benzofuran-5-ol



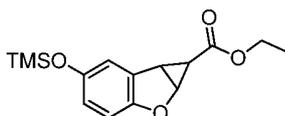
A una solución del producto de la etapa B (50 g, 0,34 mol) en CH_2Cl_2 (1200 ml) se añadió BBr_3 (32,5 ml, 0,34 mol) en gotas a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en N_2 . Después de la adición, la mezcla se calienta a $20\text{ }^\circ\text{C}$ y agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agregada en una solución de NH_3/MeOH (3 mol/l, 500 ml) con una cánula a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante un período de 15 minutos con cuidado. La mezcla se concentró y al residuo se añadió EA (500 ml). El sólido se filtra a través de una almohadilla de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (bruto, 48 g) como un aceite que se utilizó para la siguiente etapa directamente. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H) ppm. EM: M/e 135 (M+1)⁺.

10 Etapa D: (benzofuran-5-iloxi)trimetilsilano



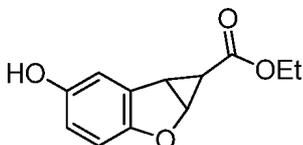
15 A una solución agitada del producto de etapa C (350 g, 2,6 mol) y Et_3N (400 g, 3,9 mol) en DCM (2000 ml) se añadió una solución de TMSCl (290 g, 2,6 mol) en DCM (300 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Gran cantidad de sólido blanco precipitado y se filtró con una almohadilla de gel de sílice y la torta de filtración se lavó con PE. Los filtrados combinados se concentró y el aceite resultante se destila en alto vacío para dar el producto (290 g, rendimiento: 62 % para 2 etapas) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 0,00 (s, 9H) ppm.

Etapa E: 5-((trimetilsilil)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzo furan-1-carboxilato de etilo



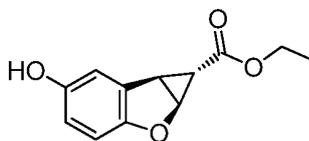
25 Triflato de cobre (I) (2:1 con tolueno, 600 mg, 0,5 %) y (S,S)-2,2'-isopropilideno-bis(4-fenil-2-oxazolona) (760 mg, 1 %) se agitó en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 por 1 hora. El producto de la etapa D (47,2 g, 0,23 mol) se añadió, seguido por un lento además de diazoetanoato de etilo (78 g, 0,69 mol) en DCM (400 ml) durante un período de 12 horas con una bomba de jeringa. Una solución de EDTA disódico (0,05 mol/L, 100 ml x 2) fue añadida a la mezcla de reacción y agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se concentró y el residuo fue destilado a presión reducida (bomba de aceite del laboratorio). La fracción del compuesto del título (43,5 g, 65 %, aceite amarillo claro) se colectó en $125 \sim 140\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 5,4, 1,0$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 5,4, 3,2$ Hz, 1H), 1,02 (dd, $J = 3,1, 1,2$ Hz, 1H), 0,00 (s, 9H) ppm.

35 Etapa F: 5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de etilo



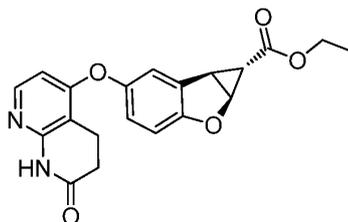
40 Una solución de producto de la etapa E (35 g, 0,12 mol) en MeOH (100 ml) se agregó una solución de HCl/EtOH (1 M, 0,1 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y el aceite resultante fue diluido con 100 ml de PE/EA (3:1) y concentrado otra vez para dar el compuesto del título (26,3 g, rendimiento: >99 %, ee %: 85 %) como un sólido amarillo ligero. ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 5,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,19 (dd, $J = 5,4, 3,0$ Hz, 1H), 1,26 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Hz, 1H), 1,26 - 1,23 (m, 3H) ppm.

Etapa G: (1S,1aS,6bR)-5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa [b] benzofurano-1-carboxilato de etilo



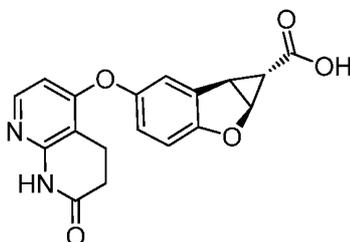
5 El fenol producto de la etapa F (46,0 g, pureza: 100 %; ee: 85,1 %) en n-hexano/acetato de etilo (12/1, total 1400 ml) se agitó a reflujo. Después que todos los sólidos se disuelven y se obtuvo una solución homogénea, la solución se agitó en reflujo durante 0,5 h más. Entonces la solución se enfría a temperatura ambiente y compuesto de fenol cristalizó como cristales de forma de aguja durante más de 2 horas. La mezcla se filtró y los cristales (26,5 g, ee: 98,0 %) fueron recogidos. 26 g del compuesto con 98,0 % de ee fueron sometidos a una segunda ronda de
10 recristalización (n-hexano/acetato de etilo 11/1, 1000 ml totales) para dar 18,3 g de cristales (el compuesto del título) con 99,9 % ee después de la filtración y secado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,06 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,27 (dd, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 4H). EM: M/e 221 (M+1)⁺.

15 Etapa H: 5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)-etilo



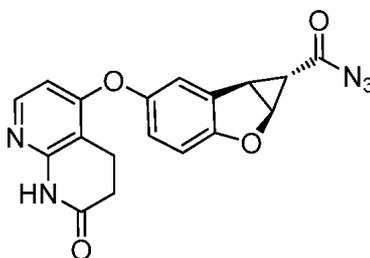
20 La mezcla de producto de la etapa G (66,3 g, 0,3 mol) y 5-fluoro-3,4-dihidro-1,8-naftiridinilo-2(1H)-ona (50 g, 0,3 mol) en DMF (850 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (35,4 g, 0,32 mol) y la mezcla se agitó a 120 °C bajo nitrógeno por 2 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y filtra a través de una almohadilla de Celite y filtró fue quitada la mitad del disolvente. El residuo se añadió en el recipiente de 2l de agua en gotas. Un sólido se precipitó fuera de la solución. El sólido fue filtrado, lavado con agua y secado en aire. El compuesto del título seco (108,2 g,
25 98 %) como un sólido de color gris fue utilizado en la etapa siguiente directamente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,43 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 5,4, 1,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,34 (dd, *J* = 5,4, 3,2 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,34 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm. EM: M/e 367 (M+1)⁺.

30 Etapa I: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



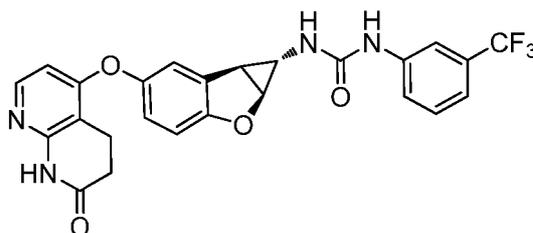
35 Una solución acuosa de hidróxido de sodio (450 ml, 2 M, 0,9 mol) se añadió a una solución agitada del producto de la etapa H (216,4 g, 0,59 mol) en etanol (1 l) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 60 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo fue disuelto en el agua (1,2 L). La solución se neutralizó con HCl (1 mol/L) a pH = 7 y blanco sólido precipitado fuera de solución. El
40 sólido blanco fue recogido por la filtración y secado en aire para dar el compuesto de título (164 g, 82 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,59 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 5,4, 1,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,25 (m, 1H), 2,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,19 (dd, *J* = 3,0, 1,0 Hz, 1H) ppm. EM: M/e 339 (M+1)⁺.

Etapa J: (1S,1aS,6bR)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carbonil azida (**Intermedio I**)



5 A una solución a 0 °C del producto de etapa (6,0 g, 17,7 mmol) en DMF (40 ml) se agregó Et₃N (4,5 g, 45 mmol) y seguido de DPPA (5,9 g, 21,5 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 5 horas. 150 ml de H₂O se agrega y la mezcla se extrajo con EA (100 ml x 3). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera (100 ml x 3), secado sobre Na₂SO₄, concentrado bajo vacío hasta que aproximadamente 30 ml de EA seguían. 150 ml de PE se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido blanco fue filtrado y lavado con PE/EA (5:1, 100 ml), secado bajo vacío para darle el compuesto del título (6,17 g, rendimiento: 95 %) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 5,2, 2,8 Hz, 1H), 3,07 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H). EM: M/e 364 (M+1)⁺.

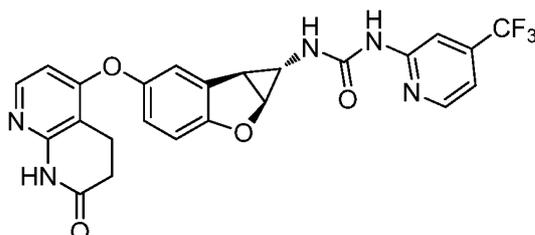
15 Etapa K: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (**Compuesto 1.1**)



20 Se agitó la mezcla del producto de etapa J (1 g, 2,75 mmol) y 3-(trifluorometil) anilina (500 mg, 3,11 mmol) en 15 ml de 1,4-dioxano anhidro se agitó en reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto bruto. El sólido precipitado en la solución de hexano/EA (1:1, 50 ml) y filtrado para producir el compuesto del título (1,00 g, rendimiento: 73 %) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 6,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H). EM: M/e 497 (M+1)⁺.

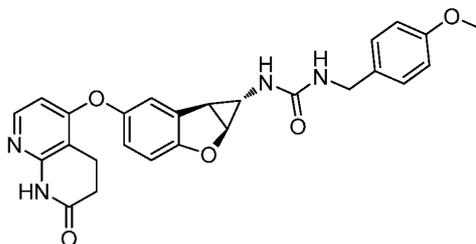
30 Los **compuestos 1.2-1.69** fueron preparados según los procedimientos descritos para el **compuesto 1.1** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.

Compuesto 1.2



35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H). EM: M/e 498 (M+1)⁺.

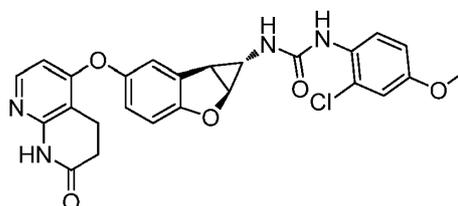
40

Compuesto 1.3

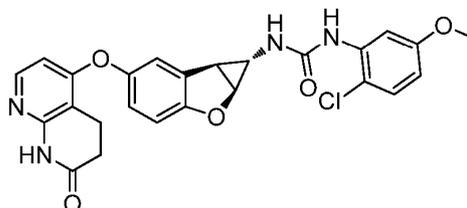
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,55 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 6,94 - 6,81 (m, 4H), 6,55 - 6,35 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,86 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,18 (s, 1H). EM: M/e 473 (M+1)⁺

Compuesto 1.4

10

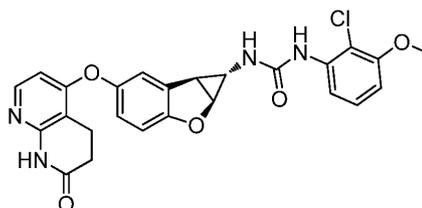


15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 3H), 6,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,98 - 2,90 (m, 3H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H). EM: M/e 493 (M+1)⁺

Compuesto 1.5

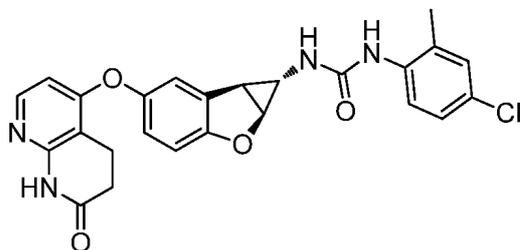
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,47 (s, 1H), 8,08 - 7,92 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 6,57 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,00 - 2,88 (m, 3H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H). EM: M/e 493 (M+1)⁺.

25

Compuesto 1.6

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,29-2,27 (m, 1H). EM: M/e 493 (M+1)⁺.

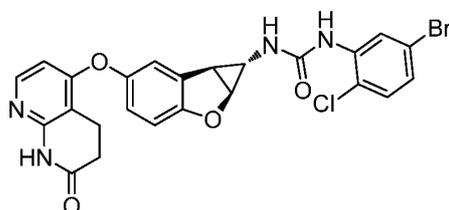
Compuesto 1.7



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,18 (s, 3H). EM: M/e 477 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.8

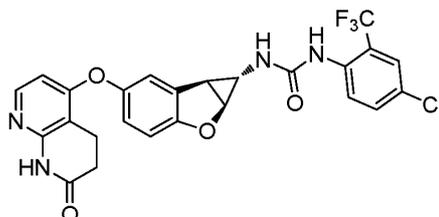
10



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 - 2,86 (m, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H). EM: M/e 543 (M+1) $^+$

Compuesto 1.9

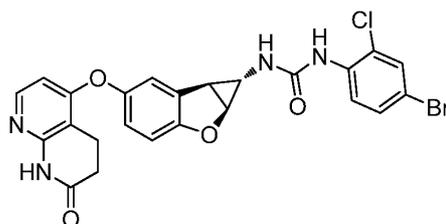
20



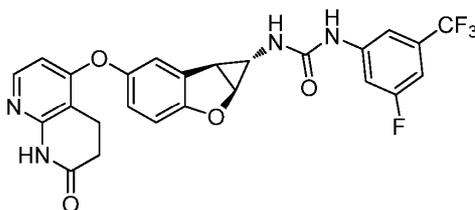
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,04 - 2,84 (m, 3H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H). EM: M/e 531 (M+1) $^+$

Compuesto 1.10

30



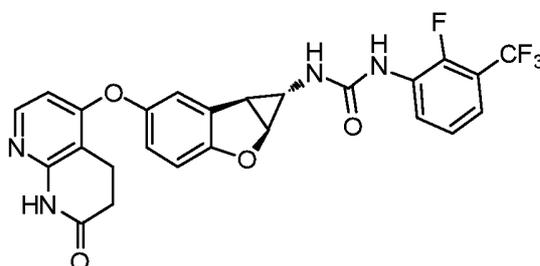
^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,47 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H). EM: M/e 543 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.11

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 3H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H) ppm. EM: M/e 515 (M+1)⁺.

Compuesto 1.12

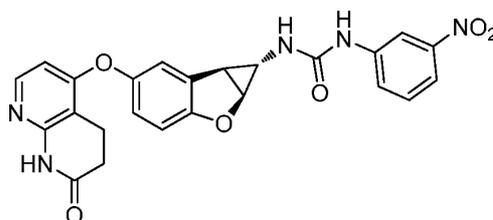
10



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,46 - 8,32 (m, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 - 2,89 (m, 3H), 2,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 1H) ppm. EM: M/e 515 (M+1)⁺.

Compuesto 1.13

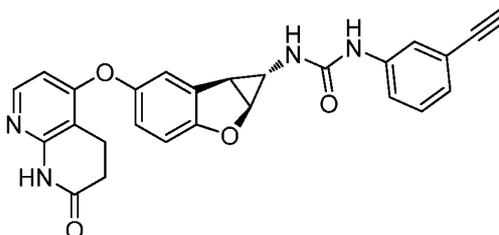
20



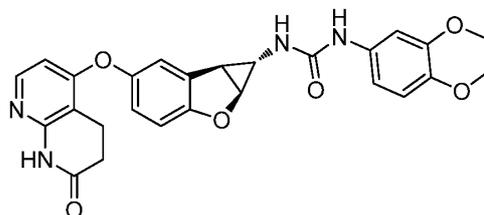
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,53 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 3H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 1H) ppm. EM: M/e 474 (M+1)⁺.

Compuesto 1.14

25



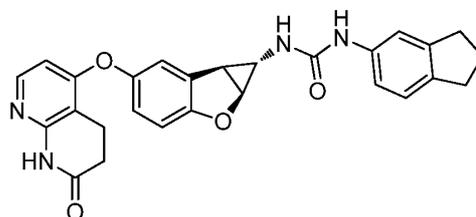
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 3H), 2,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 1H) ppm. EM: M/e 453 (M+1)⁺.

Compuesto 1.15

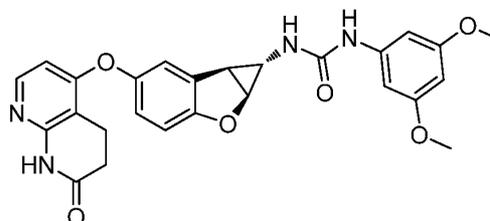
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,00 - 2,88 (m, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,24 (s, 1H). EM: M/e 489 (M+1) $^+$

Compuesto 1.16

10

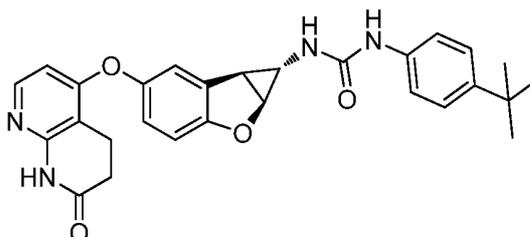


15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 3H), 2,84 - 2,71 (m, 4H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 2H). EM: M/e 469 (M+1) $^+$

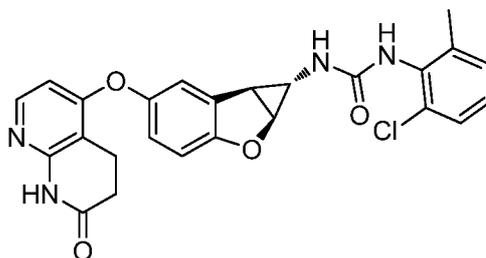
Compuesto 1.17

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,53 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,09 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,01 - 2,88 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,24 (s, 1H).
EM: M/e 489 (M+1) $^+$.

25

Compuesto 1.18

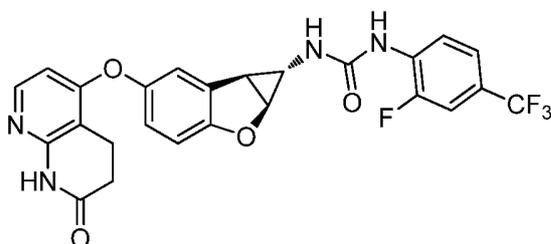
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 3H), 6,96 - 6,86 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,24 (s, 9H). EM: M/e 485 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.19

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). EM: M/e 477 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 1.20

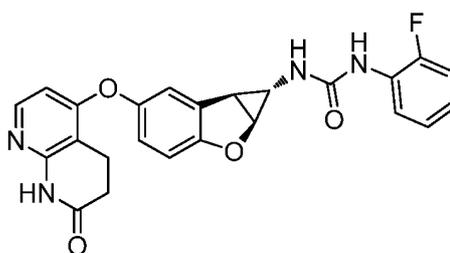
10



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,54 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,29 (s, 1H). EM: M/e 515 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 1.21

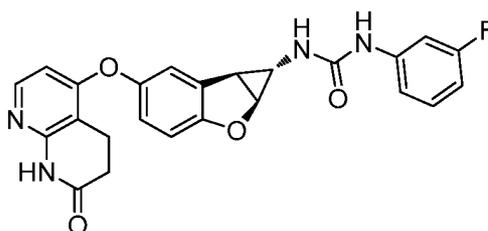
20



25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,25-7,06 (m, 3H), 6,99 - 6,91 (m, 4H), 6,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 3H), 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H). EM: M/e 447 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 1.22

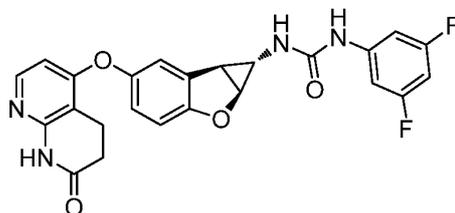
25



30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,76 - 6,69 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H),

2,97-2,90 (m, 3H), 2,57-2,51 m, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H). EM: M/e 447 (M+1)⁺.

Compuesto 1.23

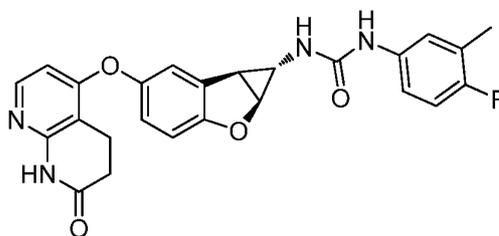


5

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 6,93 - 6,91 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H). EM: M/e 465 (M+1)⁺.

10

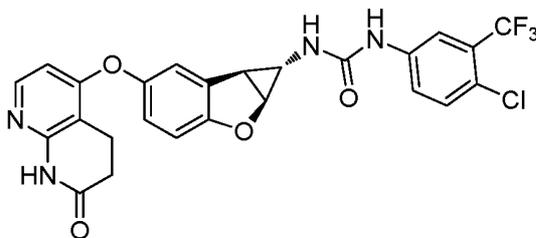
Compuesto 1.24



15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,18 (s, 3H)ppm. EM: M/e 461 (M+1)⁺.

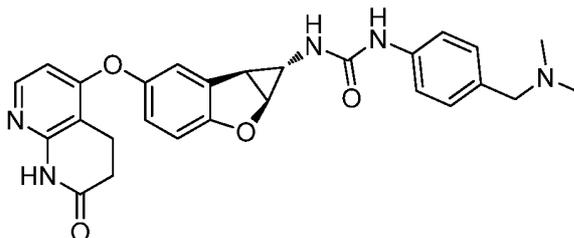
20

Compuesto 1.25



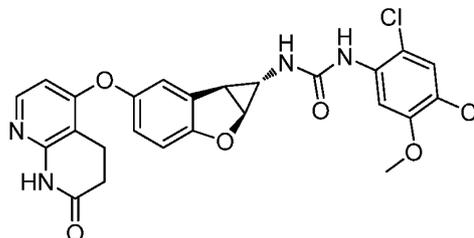
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 6,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 3H), 2,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H)ppm. EM: M/e 531 (M+1)⁺.

Compuesto 1.26



30

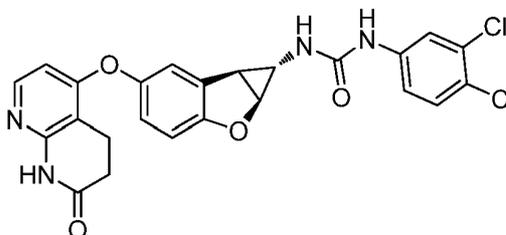
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,00 - 6,79 (m, 3H), 6,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H) ppm. EM: M/e 486

$(M+1)^+$.**Compuesto 1.27**

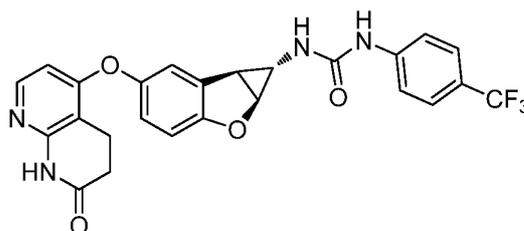
5

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,47 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 6,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,98 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 1H) ppm. EM: M/e 527 $(M+1)^+$.

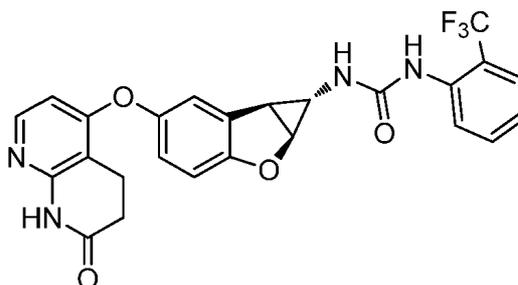
10

Compuesto 1.28

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 3H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 1H) ppm. EM: M/e 497 $(M+1)^+$.

20 **Compuesto 1.29**

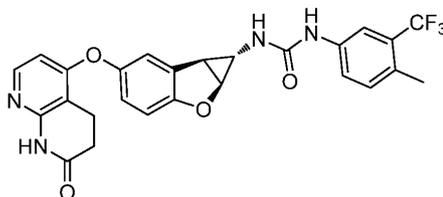
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 3H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28 (s, 1H) ppm. EM: M/e 497 $(M+1)^+$.

Compuesto 1.30

30

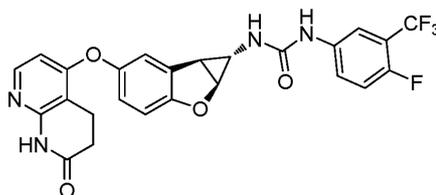
^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,29 (s, 1H)ppm. EM: M/e 497 (M+1) $^+$.

5 **Compuesto 1.31**



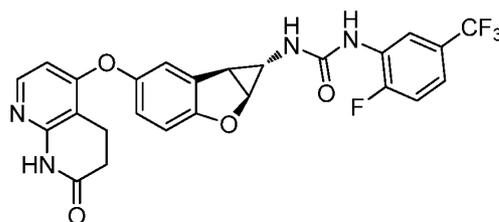
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,52 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,34 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,26 (s, 1H)ppm. EM: M/e 511 (M+1) $^+$.

15 **Compuesto 1.32**



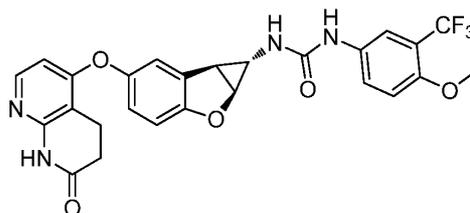
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,39 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 1H)ppm. EM: M/e 515 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.33

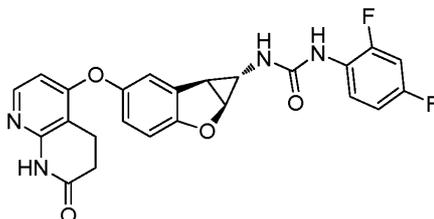


25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,04 - 2,89 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,27 (s, 1H)ppm. EM: M/e 515 (M+1) $^+$.

30 **Compuesto 1.34**



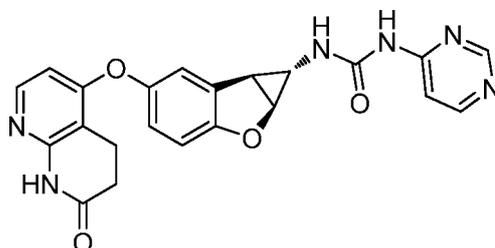
35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,56 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 - 2,90 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 1H). EM: M/e 515 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.35

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,53 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,33 - 7,16 (m, 2H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 3H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 1H) ppm. EM: M/e 465 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 1.36

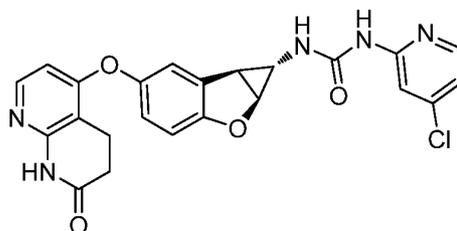
10



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,47 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 1H) ppm. EM: M/e 431 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 1.37

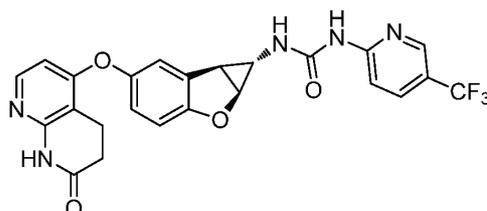
20



25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 1H). EM: M/e 464 ($M+1$) $^+$

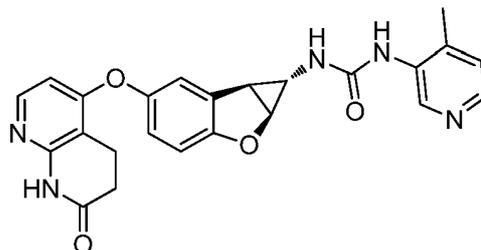
Compuesto 1.38

30



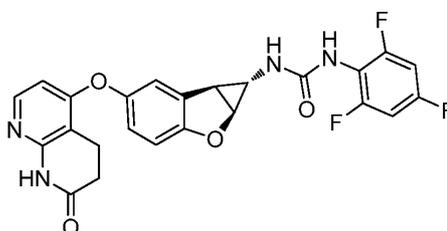
^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,47 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,05 - 3,01 (m, 1H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 1H) ppm. EM: M/e 498 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 1.39



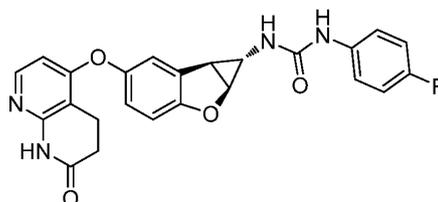
- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,51 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 1H)ppm. EM: M/e 444 (M+1) $^+$.

10 Compuesto 1.40



- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,51 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 3H), 6,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,95-2,90 (m, 3H), 2,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,25-2,24 (m, 1H) ppm. EM: M/e 483 (M+1) $^+$.

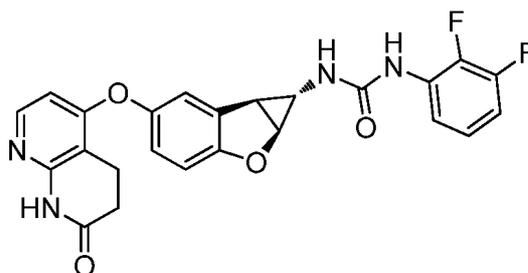
Compuesto 1.41



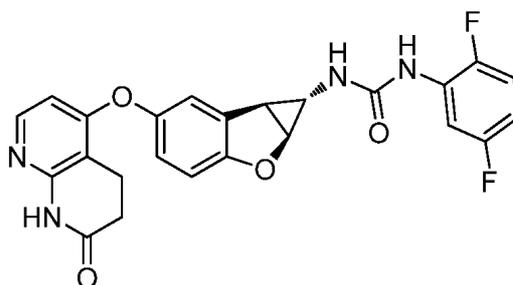
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,59 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 3H), 2,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 1H)ppm. EM: M/e 447 (M+1) $^+$.

25

Compuesto 1.42



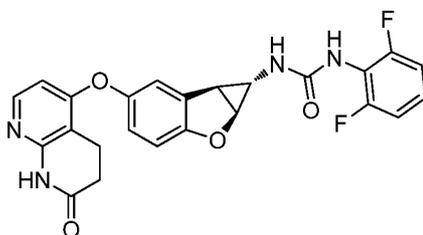
- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 - 6,90 (m, 5H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,99- 2,90 (m, 3H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H). EM: M/e 465 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.43

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,52 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 3H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H) ppm. EM: M/e 465 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.44

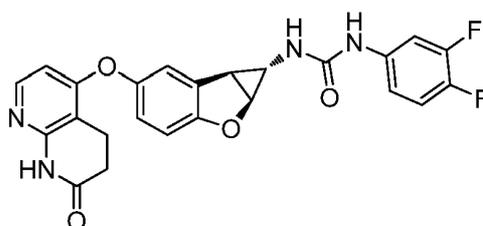
10



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,53 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 3H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 1H) ppm. EM: M/e 465 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.45

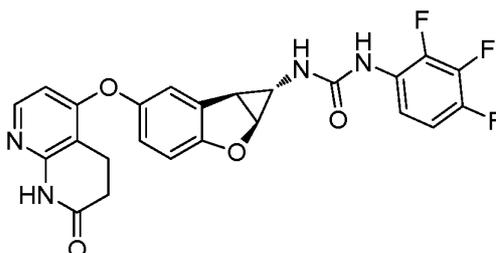
20



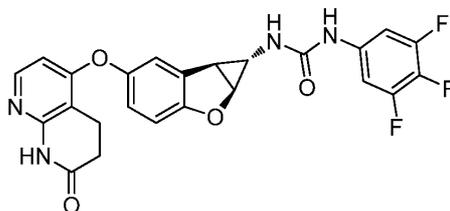
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 6,75-6,71 (s, 1H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,26-2,24 (m, 1H). EM: M/e 465 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.46

25



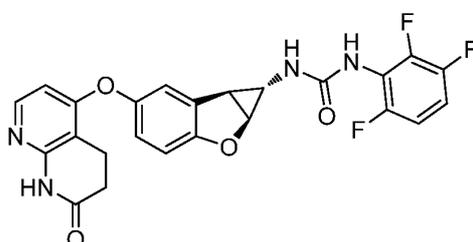
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96-6,86 (m, 2H), 6,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,00-2,88 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 1H) ppm. EM: M/e 483 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.47

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,52 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,05-6,83 (m, 3H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,10-2,84 (m, 3H), 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,25 (s, 1H) ppm. EM: M/e 483 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.48

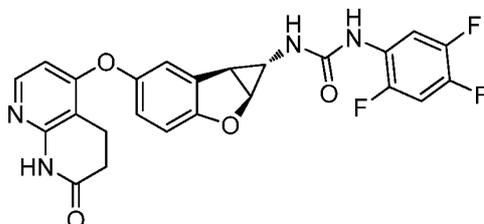
10



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97-6,85 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,01-2,87 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 1H) ppm. EM: M/e 483 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.49

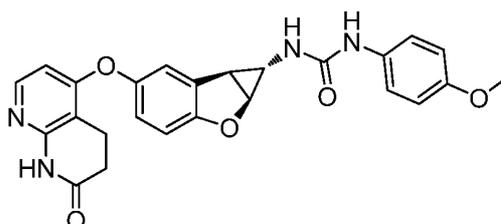
20



25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,02 - 2,86 (m, 3H), 2,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,26 (s, 1H) ppm. EM: M/e 483 (M+1) $^+$.

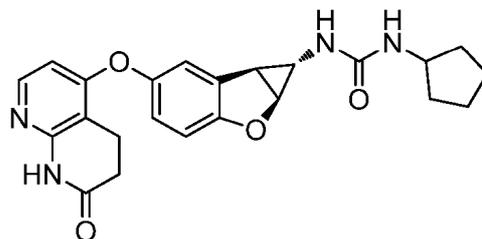
Compuesto 1.50

30



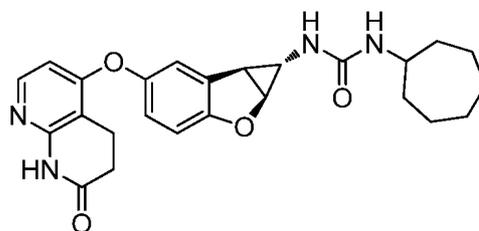
35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,23- 7,21 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 6,84 - 6,80 (m, 2H), 6,51 - 6,48 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,25 - 2,22 (m, 1H). EM: M/e 459 (M+1) $^+$

Compuesto 1.51



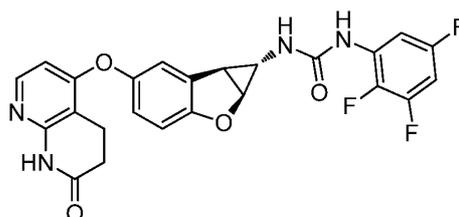
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,82 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 2H) ppm. EM: M/e 421 (M+1) $^+$.

10 Compuesto 1.52



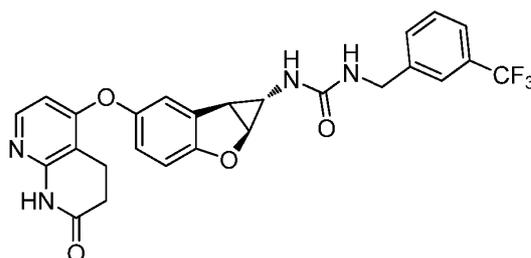
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,82 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,60 - 1,43 (m, 6H), 1,43 - 1,30 (m, 4H) ppm. EM: M/e 449 (M+1) $^+$.

20 Compuesto 1.53



25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 3H), 2,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H) ppm. EM: M/e 483 (M+1) $^+$.

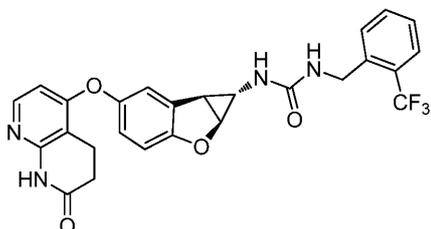
Compuesto 1.54



30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,93

(t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,88 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,21 (s, 1H)ppm. EM: M/e 511 (M+1)⁺.

Compuesto 1.55

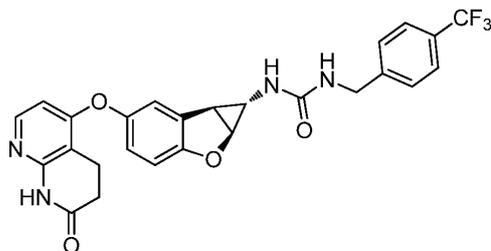


5

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 - 6,82 (m, 2H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 3H), 2,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,28 - 2,13 (m, 1H)ppm. EM: M/e 511 (M+1)⁺.

10

Compuesto 1.56

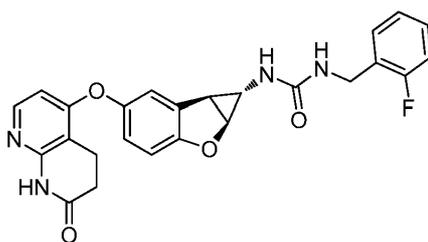


15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,85 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 1H) ppm. EM: M/e 511 (M+1)⁺.

20

Compuesto 1.57

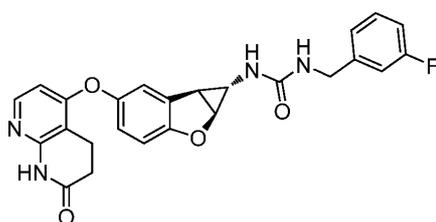


25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,83 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,18 - 2,13 (m, 1H) ppm. EM: M/e 461 (M+1)⁺.

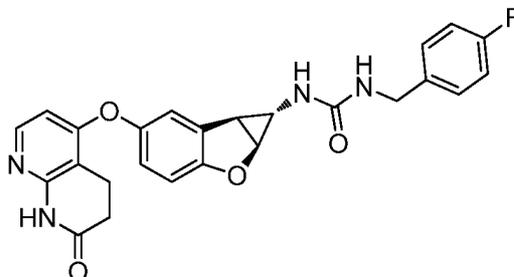
30

Compuesto 1.58



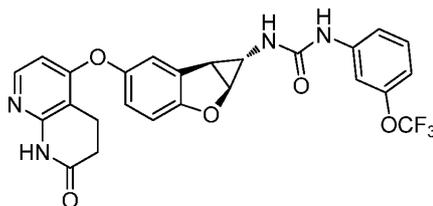
^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38-7,31(m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,68-6,63(m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 6,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 - 2,85 (m, 3H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 1H). EM: M/e 461(M+1)⁺

5 **Compuesto 1.59**



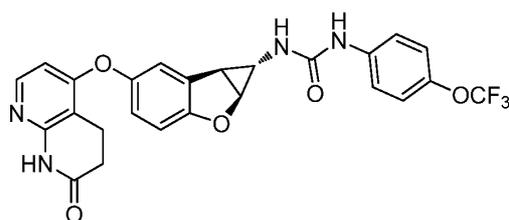
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 6,26-6,22 (m, 1H), 4,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 1H). EM: M/e 461(M+1)⁺

15 **Compuesto 1.60**



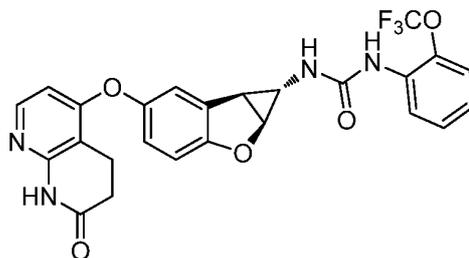
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 3H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H) ppm. EM: M/e 513 (M+1)⁺.

Compuesto 1.61



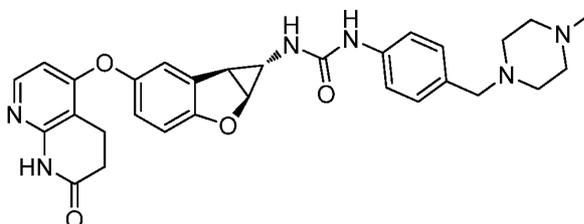
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,00 - 6,83 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 3H), 2,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,27-2,26 (m, 1H) ppm. EM: M/e 513 (M+1)⁺.

30 **Compuesto 1.62**



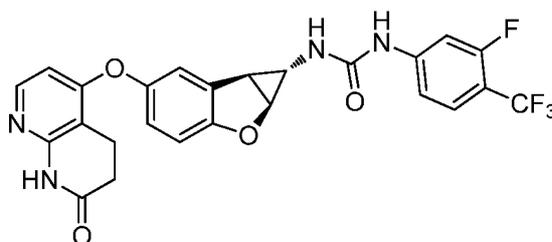
^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,50 (s, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 - 2,25 (m, 1H)ppm. EM: M/e 513 (M+1) $^+$.

5 **Compuesto 1.63**



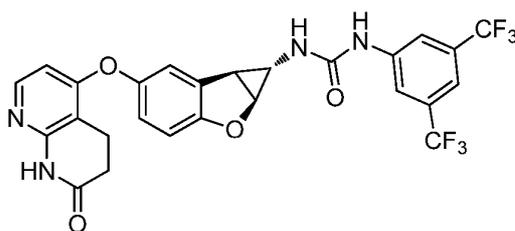
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,51 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,65 - 2,85 (m, 11H), 2,80 (s, 3H), 2,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 1H) ppm. EM: M/e 541 (M+1) $^+$.

15 **Compuesto 1.64**



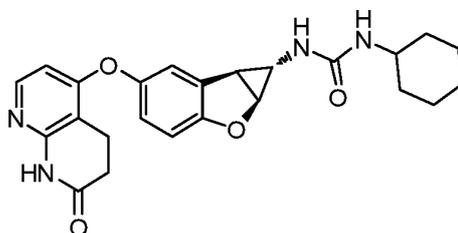
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,53 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,64 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 3H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 - 2,25 (m, 1H)ppm. EM: M/e 515(M+1) $^+$.

25 **Compuesto 1.65**



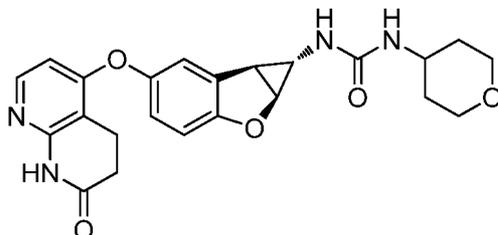
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 1H)ppm. EM: M/e 565(M+1) $^+$.

Compuesto 1.66

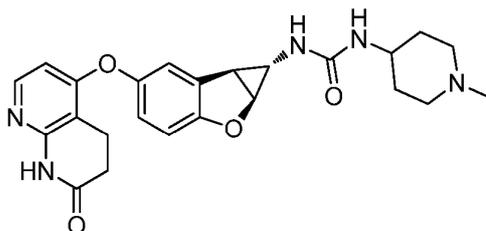


¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,79 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,25-1,76 (m, 2H), 1,15-0,97 (m, 3H) ppm. EM: M/e 435 (M+1)⁺.

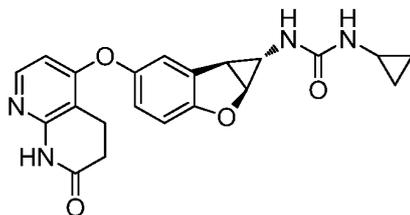
5

Compuesto 1.67

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (dd, *J* = 5,6, 16,8 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,42 - 1,22 (m, 2H) ppm. EM: M/e 437 (M+1)⁺.

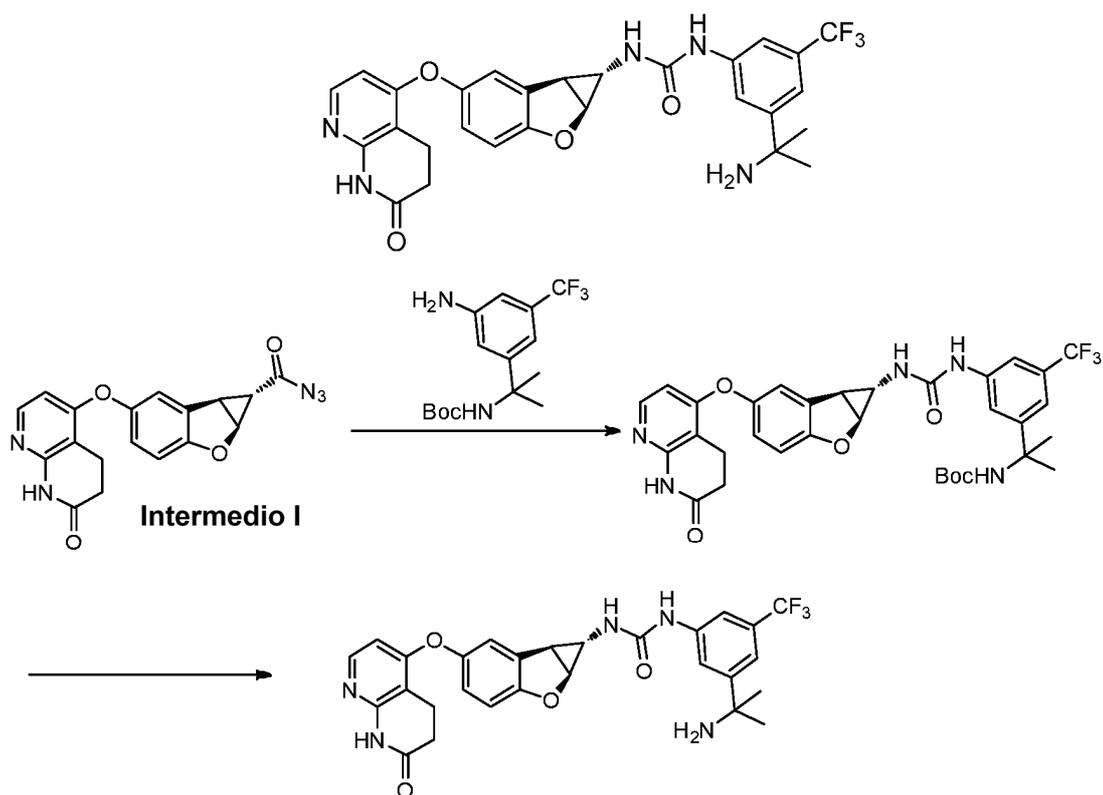
15 **Compuesto 1.68**

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00 - 6,72 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,84 - 2,66 (m, 3H), 2,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 - 2,05 (m, 3H), 1,81 - 1,62 (m, 2H), 1,45 - 1,24 (m, 2H) ppm. EM: M/e 450 (M+1)⁺.

25 **Compuesto 1.69**

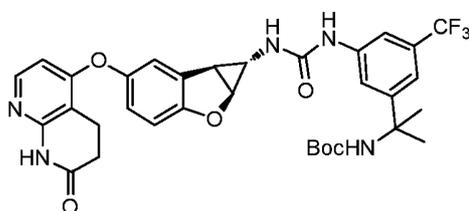
30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 - 6,81 (m, 2H), 6,32-6,23 (m, 3H), 4,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,85 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 0,62 - 0,50 (m, 2H), 0,40 - 0,29 (m, 2H) ppm. EM: M/e 393 (M+1)⁺.

35 **Compuesto 1.70:** 1-(3-(2-aminopropan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((1*S*,1*aS*,6*bS*)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1*a*,6*b*-dihidro-1*H*-ciclopropa[*b*]benzofuran-1-il)urea



Etapa A: (2-(3-(3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)ureido)-5-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

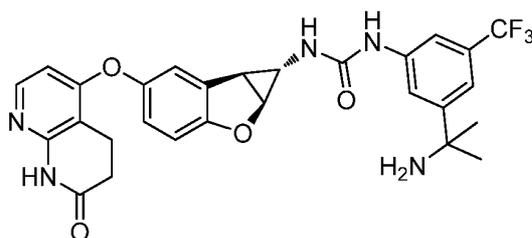
5



La mezcla del **intermedio I** (compuesto azida) (50 mg, 0,14 mmol) y (2-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (43,8 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita en reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC-prep para dar el compuesto del título (42,31 mg, rendimiento: 46,2 %) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 3H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,40 - 1,21 (m, 9H).ppm. EM: M/e 654 ($M+1$) $^+$.

15

Etapa B: 1-(3-(2-aminopropan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea (**Compuesto 1.70**)

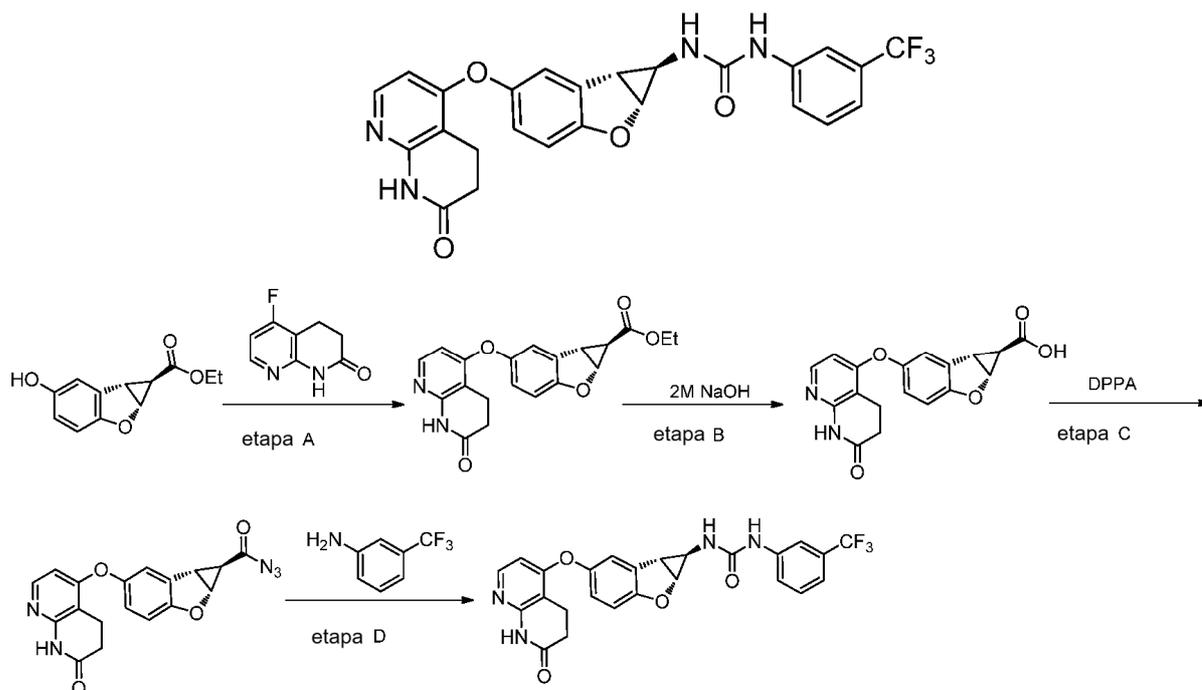


20

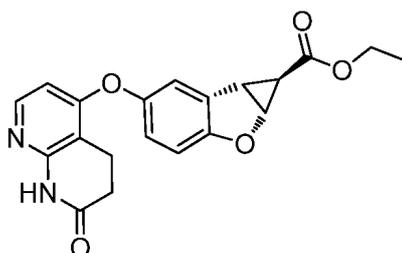
El producto de la etapa A (20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en HCl/EA (6M, 2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó

mediante HPLC-prep para dar el compuesto del título (17,01 mg, rendimiento: 83,3 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H), 8,48 (s, 3H), 7,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,62 (s, 6H)ppm. EM: M/e 554 (M+1) $^+$.

5 **Compuesto 1.71:** 1-((1R,1aR,6bR)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinil-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



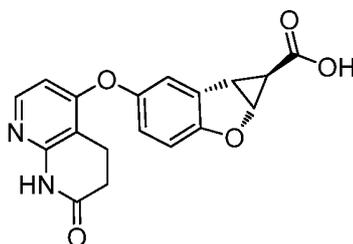
10 Etapa A: 5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1R,1aR,6bS)-etilo



15 La mezcla de 5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b] benzofurano-1-carboxilato de (1R,1aR,6bS)-etilo (2,2 g, 0,01 mol) que fue separado el producto de la etapa F en la síntesis del **Compuesto 1.1** por SFC quiral (columna: Chiralpak AD-H), 5-fluoro-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,67 g, 0,01 mol) y *t*-BuOK (1,45 g, 0,013 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 100 °C durante 5 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y filtrada a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a la mitad del volumen original. Se añade gota a gota agua (30 ml) y un sólido se precipitó fuera de la solución. El sólido fue filtrado y secado de aire. El compuesto del título (3,5 g, bruto) se obtuvo como un sólido negro. EM: M/e 367 (M+1) $^+$.

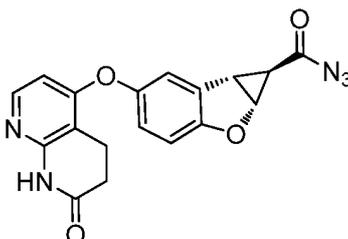
20

Etapa B: Ácido (1R,1aR,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



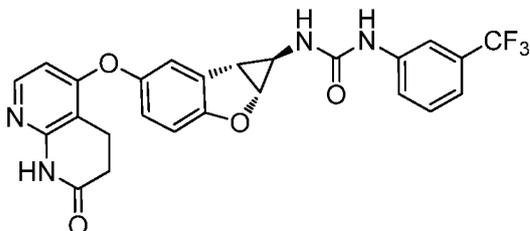
5 Una solución acuosa de hidróxido sódico (10 ml, 2 mol/l, 20 mmol) se añadió a una solución agitada del producto bruto de la etapa A (2,8 g, 7,7 mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo fue disuelto en agua (20 ml), extraído con diclorometano (2 x 20 ml). La capa acuosa fue recopilada y neutralizada con ácido clorhídrico (2 mol/l) pH 3 y el sólido blanco se precipitó de la solución. El sólido blanco fue recogido por la filtración y secado en aire para dar el compuesto de título (2,1 g, 66 % para dos etapas). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s a 1H), 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,27 - 5,23 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,53(t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,24 - 1,21 (m, 1H) ppm. EM: M/e 339 (M+1)⁺.

15 Etapa C: (1R,1aR,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carbonil azida



20 A una solución a 0 °C del producto de la etapa B (0,5 g, 1,48 mmol) en DMF (1 ml) se añadió Et₃N (0,3 ml) y seguido de DPPA (0,5 g, 1,82 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 5 horas. Se agregaron 10 ml de H₂O y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml x 3), secaron sobre Na₂SO₄, concentraron bajo vacío hasta que seguía habiendo aproximadamente 2 ml de EA. Se agregaron 10 ml de PE y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido blanco fue filtrado y lavado con PE/EA (5:1, 100 ml), secado bajo vacío para darle el compuesto del título (0,5 g, rendimiento: 93,1 %) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 1H), 2,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,51 (dd, *J* = 3,2, 0,8 Hz, 1H)ppm. EM: M/e 364 (M+1)⁺.

30 Etapa D: 1-((1R,1aR,6bR)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (**Compuesto 1.71**)



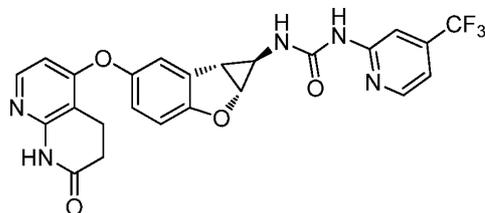
35 Se agitó la mezcla del producto de etapa C (40 mg, 0,11 mmol) y 3-(trifluorometil) anilina (18,6 mg, 0,12 mmol) en tolueno (1 ml) a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante fue purificado por HPLC-prep para producir el compuesto del título (24,7 mg, rendimiento: 45,2 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 2H), 7,60 - 7,41 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H)ppm. EM: M/e 497 (M+1)⁺

40

El **compuesto 1.72** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 1.71** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.

Compuesto 1.72

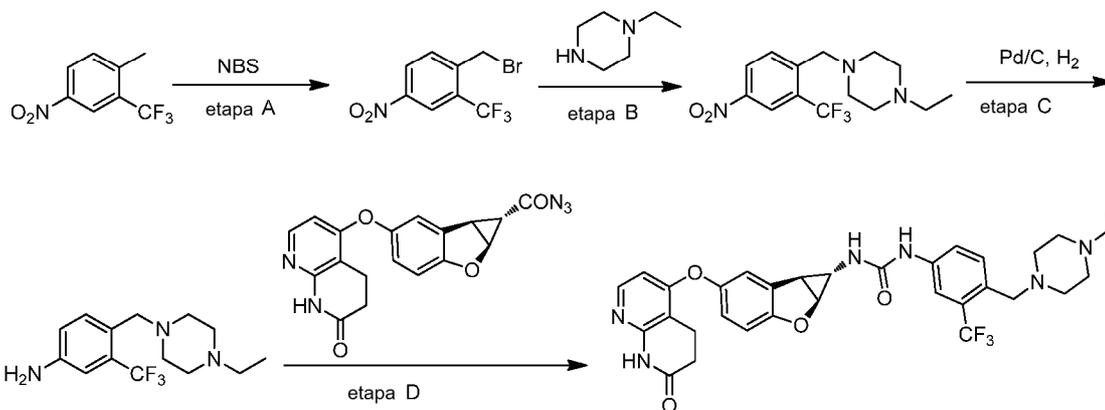
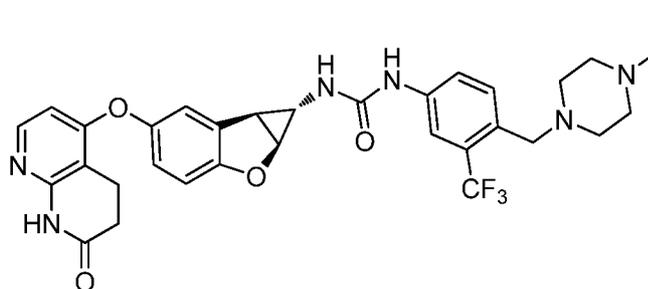
5



^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,30 (s, 1H).ppm. EM: M/e 498 (M+1)⁺.

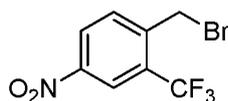
10

Compuesto 1.73: 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea



15

Etapa A: 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benzene

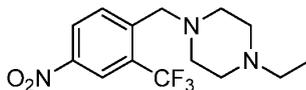


20

A la solución de 1-metil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzene (500 mg, 2,44 mmol) y peróxido de benzoilo (58 mg, 0,24 mmol) en CCl_4 (15 ml) se añadió N-bromosuccinimida (434 mg, 2,44 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 4 horas. TLC (PE/EA = 5/1) demostró que la reacción se completó. La solución resultante se concentró y el residuo se extrajo con DCM (20 ml \times 2) y lavó con agua (20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y concentró para obtener el producto bruto (690 mg, rendimiento: 99 %) como aceite amarillo, que se utilizó en la etapa siguiente directamente.

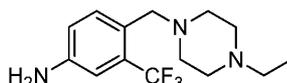
25

Etapa B: 1-Etil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina



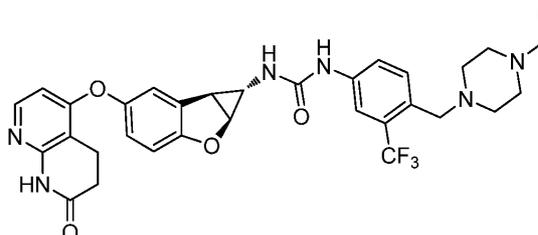
5 A la solución de producto de la etapa A (690 mg, 2,44 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 1-etilpiperazina (279 mg, 2,44 mmol) seguido por Et₃N (247 mg, 2,44 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. TLC (PE/EA = 5/1) demostró que la reacción se completó. La solución resultante se concentró y el residuo (770 mg, rendimiento: 99 %) se utilizó en la etapa siguiente directamente. EM: M/e 318 (M+1)⁺.

10 Etapa C: 4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina



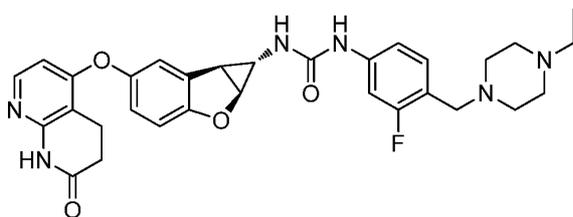
15 A la solución del producto de la etapa B (770 mg, 2,43 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C (70 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (4 atm) durante 2 horas. TLC (DCM/MeOH = 20/1) mostró que la reacción se completó. La solución resultante se filtró a través de una almohadilla de sílice, el líquido filtrado fue concentrado y purificado por cromatografía de gel de sílice (peso de sílice: 10 g, eluyendo: DCM/MeOH = 20/1) para producir el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 71 %) como un aceite amarillo. EM: M/e 288(M+1)⁺.

20 Etapa D: 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea (**Compuesto 1.73**)



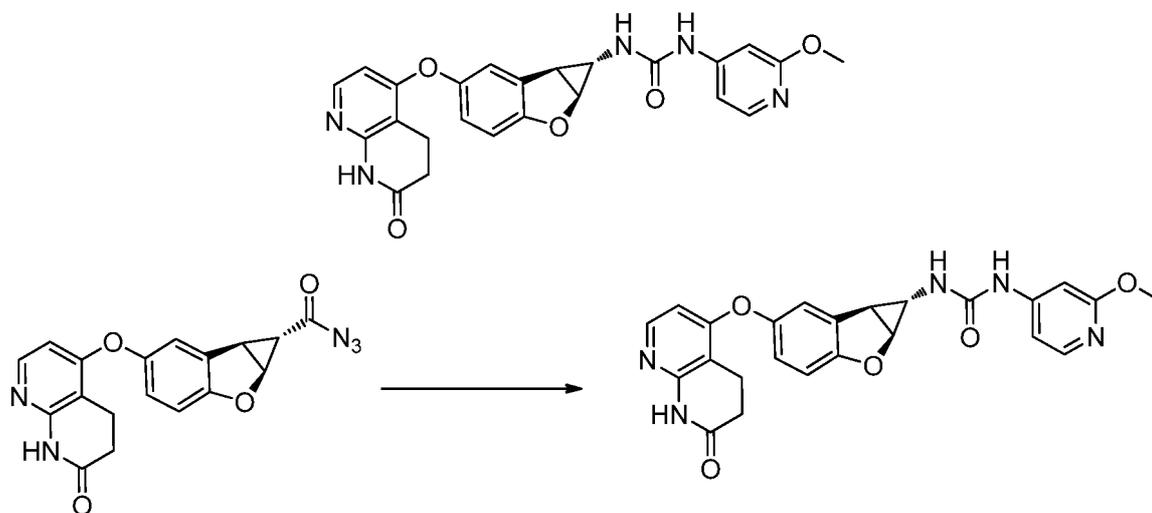
25 Una mezcla de producto de la etapa C (49 mg, 0,17 mmol) y el **intermedio I** (50 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 100 °C bajo N₂ durante 2 horas (supervisado por LCMS). La solución resultante fue concentrada a presión reducida y purificada por HPLC-preparativa para obtener el compuesto del título (20 mg, 23 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 3H), 2,54 - 2,48 (m, 4H), 2,43 - 2,20 (m, 9H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. EM: M/e 623 (M+1)⁺.

35 El **compuesto 1.74** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 1.73** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.



40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 12,8, 1,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 3H), 2,56-2,50 (m, 4H), 2,48 - 2,26 (m, 8H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. EM: M/e 573 (M+1)⁺.

Compuesto 1.75: 1-(2-metoxipiridin-4-il)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea



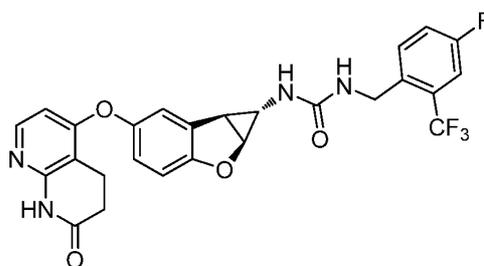
5

La mezcla del **intermedio I** (compuesto azida) (50 mg, 0,14 mmol) en tolueno (1 ml) se agitó a reflujo durante 30 minutos. A la mezcla agitada se agregó 2-metoxipiridin-4-amina (17 mg, 0,14 mmol) en reflujo. La reacción se agitó en reflujo durante otros 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante *prep*-HPLC para producir el compuesto del título (25 mg, rendimiento: 39,7 %) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,63 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (dd, $J = 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,31 (s, 1H)ppm. EM: M/e 460 (M+1) $^+$.

10

15 Los **compuestos 1.76-1.85** fueron preparados según los procedimientos descritos para el **compuesto 1.1** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto 1.76

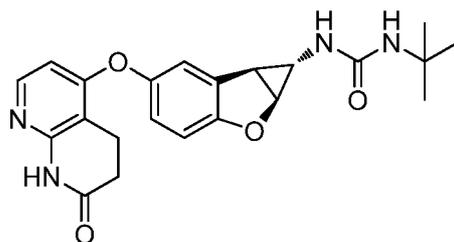


20

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 1H) ppm. EM: M/e 529 (M+1) $^+$.

25

Compuesto 1.77

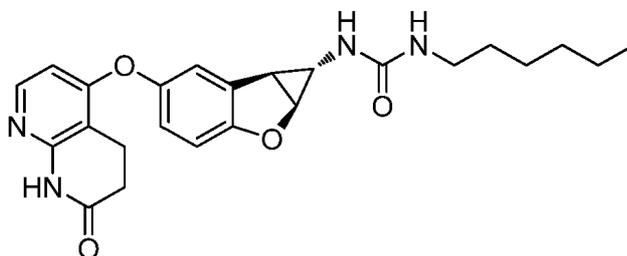


30

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,51 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,97 - 6,83 (m, 2H), 6,23 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,80 (dd, $J = 5,6, 2,0$ Hz, 1H),

2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 1,22 (s, 9H) ppm. EM: M/e 409 ($M+1$)⁺.

Compuesto 1.78

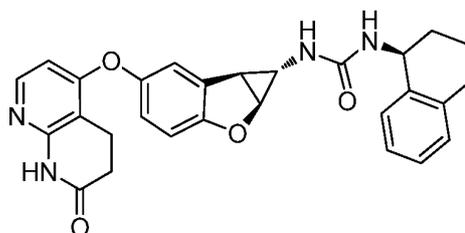


5

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 4H), 2,82 (dd, $J = 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm. EM: M/e 437 ($M+1$)⁺.

10

Compuesto 1.79

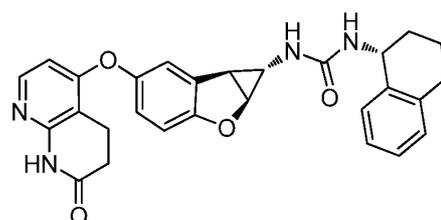


15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,31 (s, 1H, HCOOH), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,27 - 6,22 (m, 2H), 4,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,88 (dd, $J = 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 2,80 - 2,62 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 1,93 - 1,62 (m, 4H) ppm. EM: M/e 483 ($M+1$)⁺.

20

Compuesto 1.80

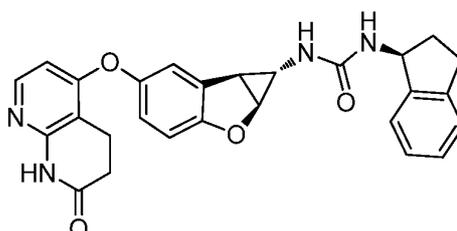


25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H-HCOOH), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 6,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 2,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,87 (dd, $J = 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 2,81 - 2,61 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 1,92 - 1,61 (m, 4H) ppm. EM: M/e 483 ($M+1$)⁺.

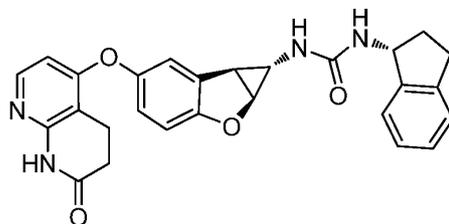
30

Compuesto 1.81

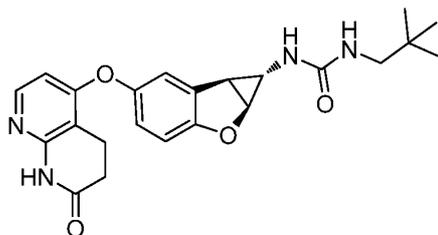


^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,50 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 5H), 6,97 - 6,84 (m, 2H), 6,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,18 - 5,05 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 4H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 1H) ppm. EM: M/e 469 (M+1) $^+$.

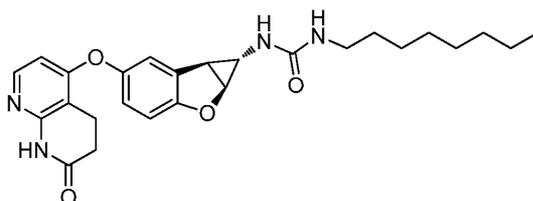
5

Compuesto 1.82

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 5H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,10 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 4H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 1H) ppm. EM: M/e 469 (M+1) $^+$.

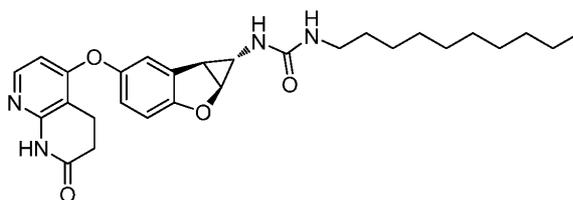
15 **Compuesto 1.83**

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 6,25-6,23 (m, 2H), 5,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 0,82 (s, 9H) ppm. EM: M/e 423 (M+1) $^+$.

Compuesto 1.84

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,49 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 4H), 2,82 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 10H), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm. EM: M/e 465 (M+1) $^+$.

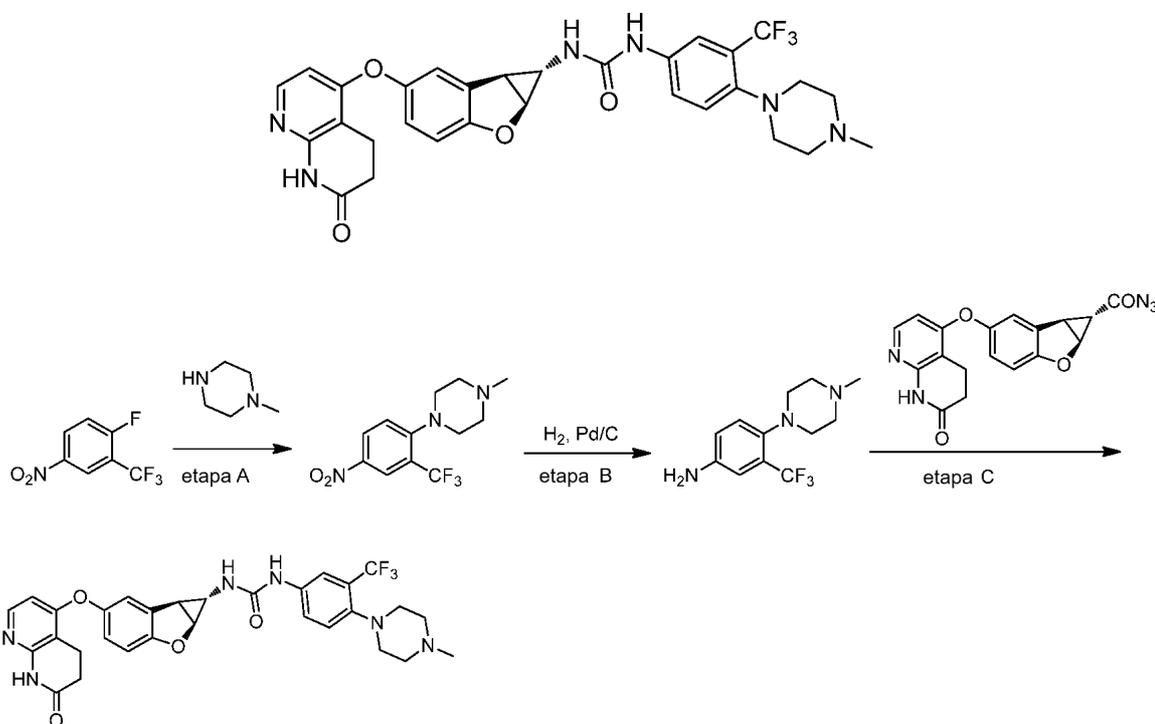
30

Compuesto 1.85

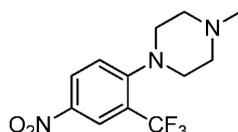
35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,48 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 4H), 2,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,54

(t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,16 - 2,12 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,30 - 1,15 (m, 14H), 0,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm. EM: M/e 493 (M+1)⁺.

5 **Compuesto 1.86:** 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea

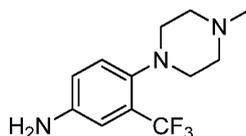


10 Etapa A: 1-Metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)piperazina



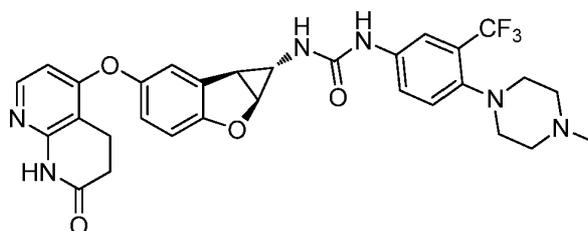
15 Una solución de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (500 mg, 2,39 mmol), 1-metilpiperazina (286 mg, 2,86 mmol) y Cs₂CO₃ (1,16 g, 3,58 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución resultante se concentró, el residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml), la solución se filtró para remover Cs₂CO₃, el filtrado se concentró para dar el compuesto bruto del título (670 mg, rendimiento: 97 %) como aceite amarillo, que se utilizó en la etapa siguiente directamente.

20 Etapa B: 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)anilina



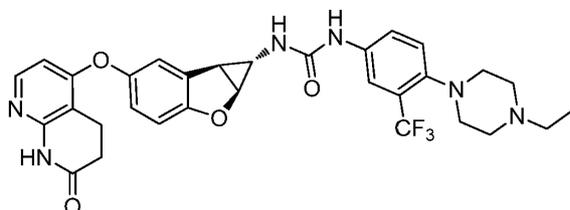
25 PD/C (67 mg) se añadió a la solución del producto de la etapa A (670 mg, 2,32 mmol) en MeOH (10 ml). La solución se agitó bajo 4 atm de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se filtró, el líquido filtrado se concentró para obtener el producto bruto del título (600 mg, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo que se utilizó en la etapa siguiente directamente. EM: M/e 260 (M+1)⁺.

30 Etapa C: 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea (**Compuesto 1.86**)



Una mezcla del **intermedio I** (60 mg, 0,16 mmol) y el producto de la etapa B (51 mg, 0,20 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 100 °C bajo N₂ durante 2 horas. La solución resultante fue concentrada y purificada por HPLC-preparativa para obtener el compuesto del título (26 mg, rendimiento: 30 %) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,67 (s, 1H-CF₃COOH), 9,03 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 - 6,79 (m, 3H), 6,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,17 - 2,98 (m, 6H), 2,96 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,89 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 1H) ppm. EM: M/e 595 (M+1)⁺.

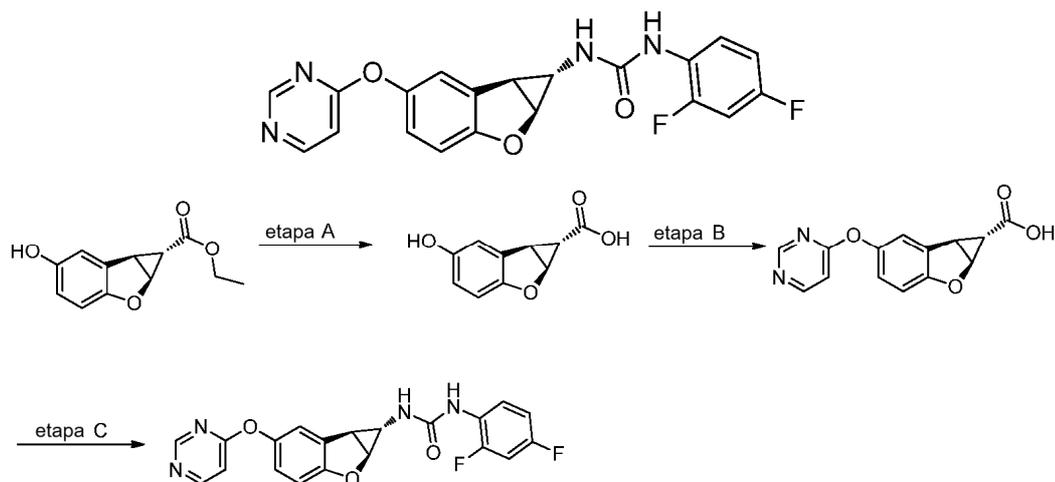
El **compuesto 1.87** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 1.86** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.



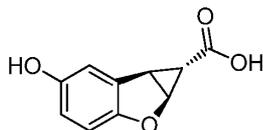
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,46 (s, 1H-CF₃COOH), 9,02 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 6,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,56-3,55 (m, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 6H), 2,96 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm. EM: M/e 609 (M+1)⁺

Ejemplo 2: Síntesis de los compuestos 2.1-2.16

Compuesto 2.1: 1-(2,4-difluorofenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-(pirimidin-4-iloxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea

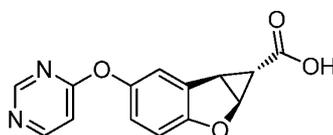


Etapa A: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



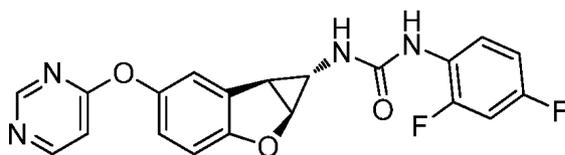
5 Una mezcla de 5-hidroxi-1,6b-dihidro-1H-ciclopropa [b] benzofurano-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)-etilo (el producto de la etapa G en síntesis del **compuesto 1.1**, 4,4 g, 20 mmol) en NaOH (2N, 20 ml) en THF (40 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo fue disuelto en el agua. La fase acuosa se ajustó a pH = 3-4 por HCl (2 mol/l). El sólido blanco fue recogido y secado en aire para producir el compuesto del título (3,8 g, 99 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,51 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 1,06 (dd, *J* = 3,2, 1,2 Hz, 1H)ppm.

Etapa B: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-(pirimidin-4-iloxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa [b]benzofuran-1-carboxílico



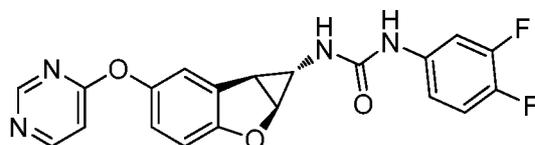
15 Una mezcla de producto de la etapa A (576 mg, 3 mmol), clorhidrato de 4-cloropirimidina (344 mg, 3 mmol) y carbonato del cesio (2,9 g, 9 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo fue suspendido con H₂O (20 ml). La fase de agua se ajustó a pH de cerca de 5-6 por HCl (2 mol/L). La mezcla se filtró y el filtrado se liofilizó y suspendió con DCM:MeOH (5:1, 100 ml). La mezcla se filtró, el líquido filtrado se concentró a presión reducida y purificó por HPLC-preparativa para producir el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 12 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,76 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 5,25 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 1H), 1,22 (dd, *J* = 3,2, 0,8 Hz, 1H)ppm.

25 Etapa C: 1-(2,4-difluorofenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-(pirimidin-4-iloxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea (**Compuesto 2.1**)



30 A una solución del producto de la etapa B (50 mg, 0,19 mmol) y Et₃N (48 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió DPPA (63 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 2,4-difluoroanilina (25 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EA (40 ml), lavó con salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego la mezcla se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-preparativa para producir el compuesto del título (30 mg, 40 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,77 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 4H), 4,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 2,27-2,25 (m, 1H)ppm. EM: M/e 397(M+1)⁺.

40 El **compuesto 2.2** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 2.1** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.

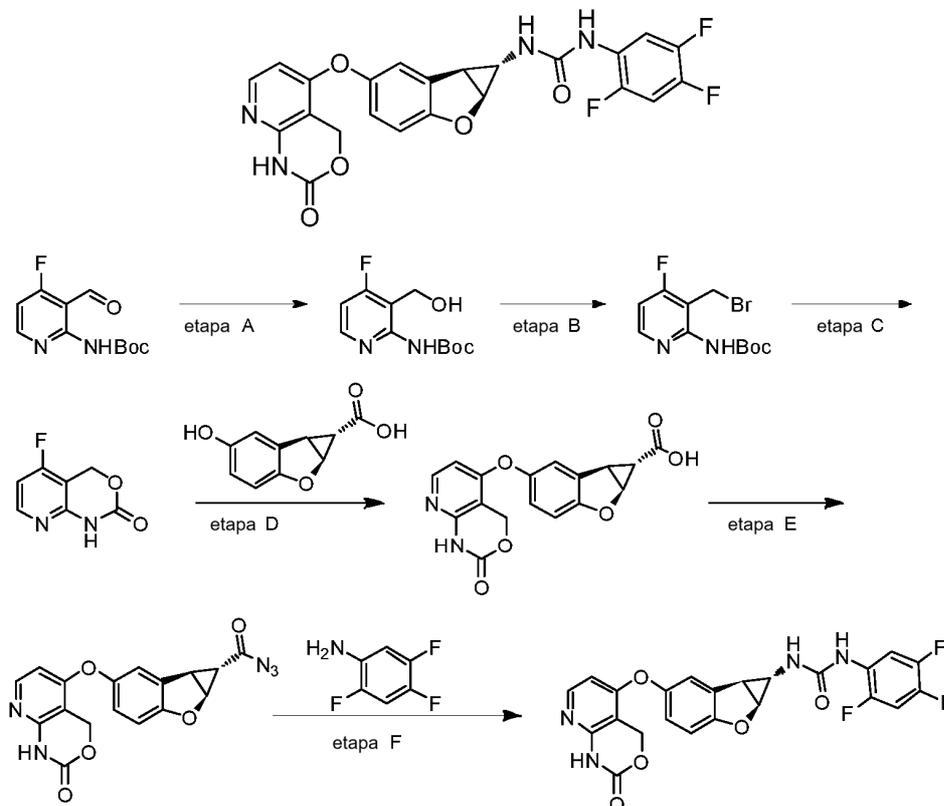


45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 6,77 - 6,73 (m, 1H), 4,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* = 5,6, 1,6

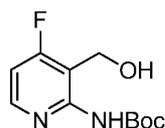
Hz, 1H), 2,28 - 2,23 (m, 1H)ppm. EM: M/e 397(M+1)⁺.

Compuesto 2.3: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-oxo-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(2,4,5-trifluorofenil)urea

5



Etapa A: 4-fluoro-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

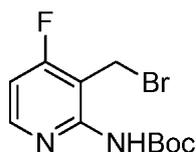


10

A una solución de (4-fluoro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (480 mg, 2 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaBH₄ (76 mg, 2 mmol) at 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se templó con NH₄Cl (1 ml) y agua (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (460 mg, 95 %) como un sólido blanco que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 5,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm. EM: M/e 243 (M+1)⁺.

15

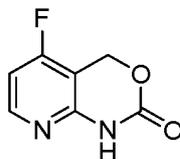
20 Etapa B: 3-(bromometil)-4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo



25

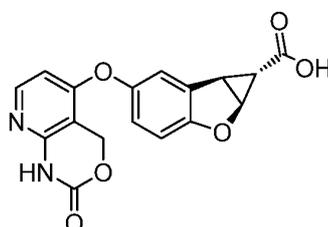
CBr₄ (531 mg, 1,6 mmol) se añadió a una solución del producto de la etapa A (242 mg, 1 mmol) en THF (3 ml). Luego se añadió una solución de trifetilfosfina en THF (1 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se cargó en una columna de gel de sílice. Se eluyó con (EtOAc:PE = 1:3) para producir el compuesto del título (160 mg, 52 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38-8,35 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 1,54 (s, 9H) ppm EM: M/e 305 (M+1)⁺.

Etapa C: 5-fluoro-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2(4H)-ona



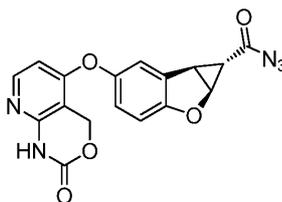
5 Se agitó la solución del producto de la etapa B (120 mg, 0,4 mmol) en DMSO (1 ml) a 60 °C durante 4 horas bajo N₂. Entonces agua (10 ml) se añadió y extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por pre-TLC (EtOAc:PE = 1:1) para dar el compuesto del título (20 mg, 30 %) como un sólido. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,37 (s, 2H) ppm. EM: M/e 169 (M+1)⁺.

10 Etapa D: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-((2-oxo-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



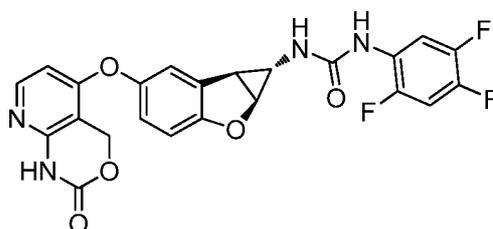
15 Una mezcla del producto de la etapa A en la síntesis del **compuesto 2.1** (103 mg, 0,536 mmol), el producto de la etapa C (90 mg, 0,536 mmol) y Cs₂CO₃ (528 mg, 1,61 mmol) en DMF (3 ml) se agitó en 100 °C durante 2 horas. La mayoría de DMF se quitó para dar los residuos, que se trataron con H₂O (10 ml), se acidificó a pH = 3 ~ 4 con HCl acuoso (2,0 M), se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄, concentraron y purificaron por HPLC-preparativa para dar el compuesto diana (30 mg, 16,5 %) como un sólido blanco. EM: M/e 341(M+1)⁺.

20 Etapa E: (1S,1aS,6bR)-5-((2-oxo-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carbonil azida



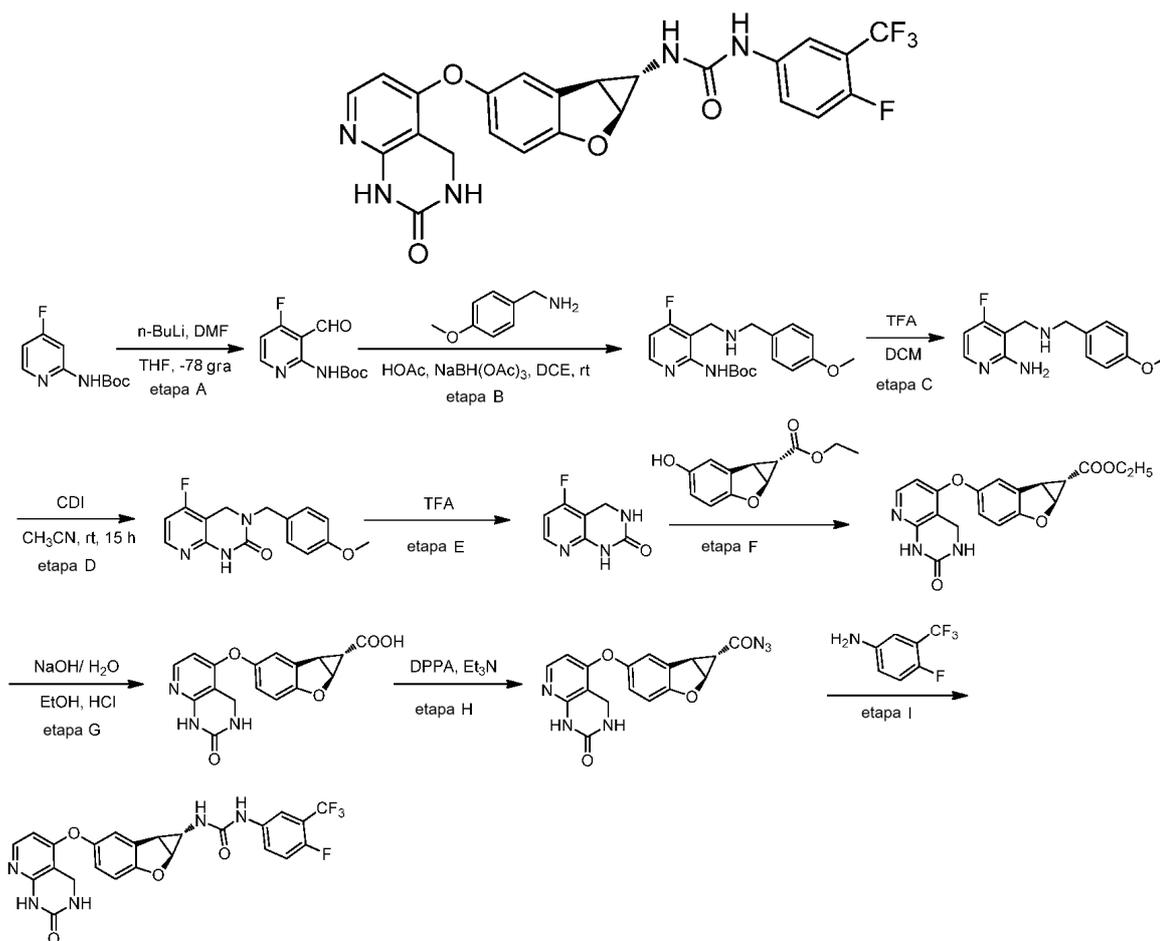
30 El producto de la etapa D (30 mg, 0,088 mmol) y Et₃N (8,9 mg, 0,088 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), luego DPPA (24 mg, 0,088 mmol) se agregó a temperatura ambiente. Después de la adición, la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron para dar el producto bruto (100 %), que fue utilizado directamente a la siguiente etapa. EM: M/e 366 (M+1)⁺.

35 Etapa F: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-oxo-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(2,4,5-trifluorofenil)urea (**Compuesto 2.3**)

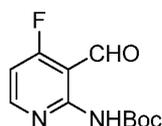


Una mezcla del producto de la etapa E (bruto, 0,088 mmol) y 2,4,5-trifluoroanilina (13 mg, 0,088 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 80 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró para dar a los residuos, que se purificaron por *prep*-HPLC para dar el compuesto blanco (12 mg, 28 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,99 - 2,97 (m, 1H), 2,25 - 2,27 (m, 1H)ppm. EM: M/e 485 (M+1)⁺.

Compuesto 2.4: 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea

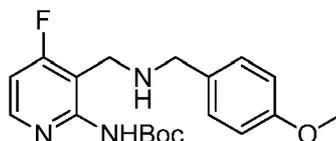


Etapa A: (4-fluoro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



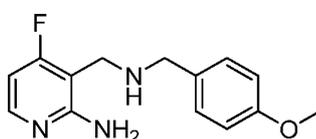
A una solución de (4-fluoropiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (20,0 g, 94,24 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota 98 ml de *n*-butil-litio (2,4 M, 235,60 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C. Entonces DMF (13,7 g, 188,48 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C en 0,5 horas. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora (monitoreada por el TLC) y se templó por HOAc (25,44 g, 424,08 mmol) a -60 °C. Asegúrese que el pH de la solución de mezcla sea menor de 6, Entonces la solución fue calentada a ta, lavada con agua (200 ml), extraída con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, concentraron y purificaron por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto del título (3,2, rendimiento: 14 %) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Etapa B: (4-fluoro-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)piridin-2-il) carbamato de terc-butilo



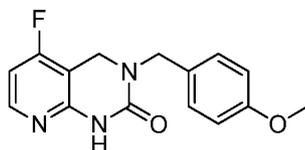
- 5 A la solución del producto de la etapa A (2,67 g, 11,11 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (1,83 g, 13,33 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agregó ácido acético (666 mg, 11,11 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se agregó NaBH(OAc)₃ (11,77 g, 55,55 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. TLC (PE/EA = 1/1) demostró que la reacción se completó. La solución resultante se templó por solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, concentraron y purificaron por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto del título (2 g, rendimiento: 50 %) como un aceite amarillo. EM: M/e 362 (M+1)⁺.

15 Etapa C: 4-fluoro-3-(((4-metoxibencil)amino)metil)piridin-2-amina



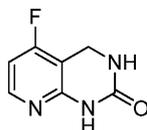
- 20 A la solución del producto de la etapa B (2 g, 5,53 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. TLC (DCM/MeOH = 20/1) mostró que la reacción se completó. La solución resultante se concentró a presión reducida, el residuo fue neutralizado por la solución acuosa de NaHCO₃ hasta pH = 7 ~ 8, luego se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, concentró y purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (peso de sílice: 10 g, eluyendo con DCM/MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título (900 mg, rendimiento = 64 %) como un aceite amarillo. EM: M/e 262 (M+1)⁺.

25 Etapa D: 5-fluoro-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



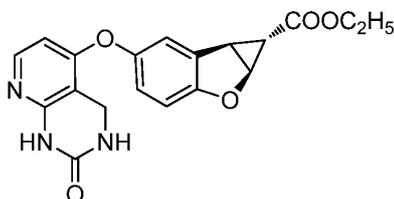
- 30 Una mezcla del producto de la etapa C (880 mg, 3,36 mmol), CDI (1,64 g, 10,10 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agitó a 50 °C en N₂ durante 2 horas. TLC (PE/EA = 1/1) demostró que la reacción se completó. La solución resultante se filtró, el sólido se lavó con agua (10 ml) seguido por metanol (10 ml) para obtener el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 31 %) como un sólido de color blanco. EM: M/e 288 (M+1)⁺.

35 Etapa E: 5-fluoro-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



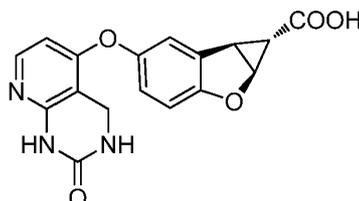
- 40 El producto de la etapa D (300 mg, 1,04 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) en un tubo sellado. La solución se agitó a 85 °C durante la noche. La solución resultante se enfrió, se concentró a presión reducida para obtener el residuo (170 mg, rendimiento: 98 %) que se utilizó en la etapa siguiente directamente. EM: M/e 168 (M+1)⁺.

Etapa F: 5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)-etilo



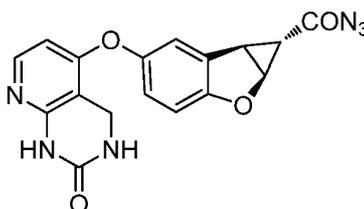
5 Una mezcla del producto de la etapa E (100 mg, 0,60 mmol) (1S, 1aS, 6bR)-5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de etilo (el producto de etapa G en la síntesis del **compuesto 1.1**, 131 mg, 0,60 mmol) y terc-butóxido de potasio (71 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas (controlado por LC_EM). La solución resultante se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de disolvente, el residuo fue lavado con agua (2 ml), el sólido negro fue formado y filtrado para obtener el producto bruto (120 mg, rendimiento: 55 %) que se utilizó en la etapa siguiente directamente. EM: M/e 368 (M+1)⁺.

Etapa G: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



20 El producto de la etapa F (120 mg, 0,33 mmol) se diluyó en etanol (3 ml), se añadió NaOH (26 mg, 0,66 mmol) en H₂O (2 ml) gota a gota. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se agregó la solución acuosa de ácido clorhídrico (2 mol/L) hasta pH = 5 ~ 6. La solución resultante se concentró y el residuo fue lavado con agua (5 ml). El sólido se formó y filtró para obtener el compuesto del título (88 mg, rendimiento: 79 %) como un sólido negro, que se utilizó en la etapa siguiente directamente. EM: M/e 340 (M+1)⁺.

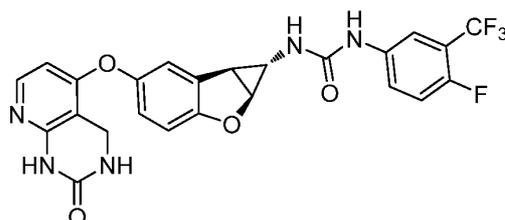
Etapa H: (1S,1aS,6bR)-5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carbonil azida



30 A una solución a 0 °C del producto de la etapa G (60 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió Et₃N (45 mg, 0,44 mmol) seguido de DPPA (59 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante fue calentada a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La solución resultante se utilizó en la etapa siguiente directamente.

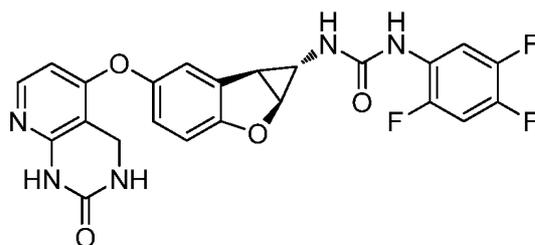
Etapa I: 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea (**Compuesto 2.4**)

35



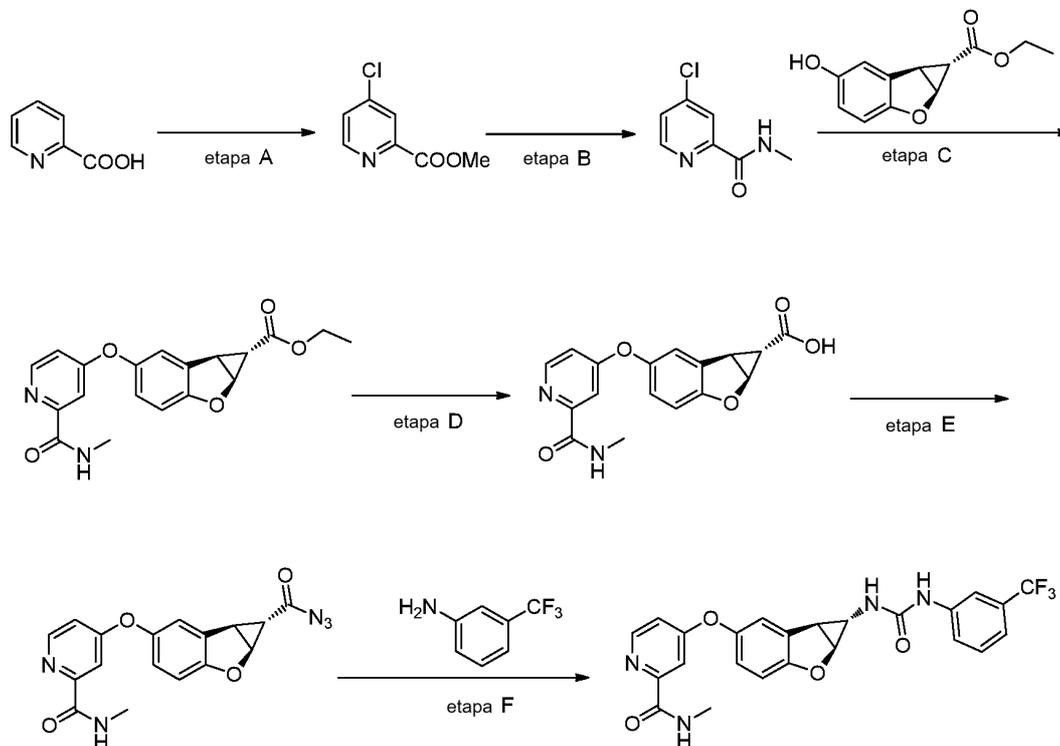
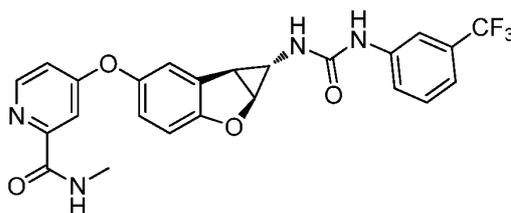
A la solución de la etapa H en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (35 mg, 0,2 mmol). La solución se agitó a 100 °C bajo N₂ durante 2 horas (controlado por LC_EM). La solución resultante fue concentrada a presión reducida y purificada por HPLC-preparativa para obtener el compuesto del título (4,5 mg, 5 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,95 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 3H), 6,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H) ppm. EM: M/e 516 (M+1)⁺.

El **compuesto 2.5** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 2.4** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.

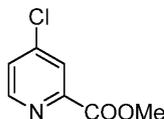


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 - 8,04 (m, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H) ppm. EM: M/e 484 (M+1)⁺.

Compuesto 2.6: N-metil-4-(((1S,1aS,6bS)-1-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-5-il)oxi)picolinamida

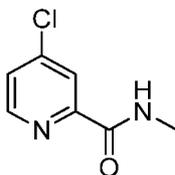


Etapa A: 4-cloropicolinato de metilo



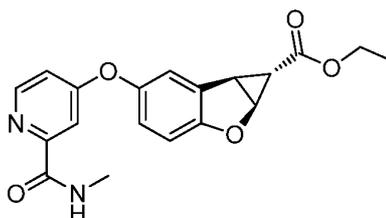
5 DMF anhidro (1 ml) se añadió lentamente al dicloruro de azufre (30 ml) a 45 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y luego ácido picolínico (10 g, 81 mmol) se añadió en 30 minutos. La solución resultante se calentó a 72 °C durante 16 horas para generar el sólido amarillo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con tolueno (50 ml) y se concentró a 20 ml. El procedimiento de adición/concentración de tolueno se repitió
10 dos veces. La solución resultante y el sólido se añadieron en 20 ml de metanol en agua con hielo para mantener la temperatura interna por debajo de 55 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, enfriada a 5 °C y trató con éter etílico (20 ml) en gotas. El sólido resultante se filtró, lavó con éter etílico (20 ml) y secó bajo 35 °C para proporcionar un sólido amarillo blanco. Después el sólido fue solvatado en agua caliente (50 ml, 45 °C), se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 ~ 9, La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y la fase orgánica se concentró para dar el compuesto deseado (5,5 g, rendimiento: 39,6 %) como un
15 sólido blanco.

Etapa B: 4-cloro-N-metilpicolinamida



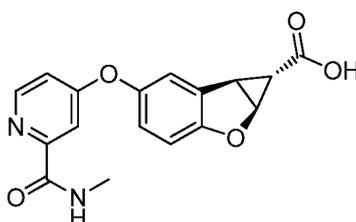
20 A una solución del producto de la etapa A (5,5 g, 32,2 mmol) en metanol (60 ml) fue añadida metilamina en metanol (2,2 ml) en 5 °C. La mezcla se agitó a 0 ~ 5 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a 40 ~ 50 °C para dar el compuesto del título (6,2 g, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (a, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H). EM: M/e 171 (M+1)⁺.

Etapa C: 5-((2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)- etilo



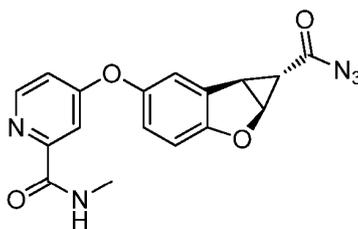
30 La mezcla del producto de la etapa B (1,5 g, 8,82 mmol), el **intermedio I** (1,94 g, 8,82 mmol) y carbonato de cesio (3,45 g, 10,6 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 110 °C durante 2 horas. Agua (20 ml) se añadió para templar la reacción que se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (peso del gel de sílice: 30 g, se eluye: EA/PE: 1/3) para producir el producto del título (1,4 g, rendimiento: 44,9 %) como un sólido amarillo. EM: M/e 355 (M+1)⁺.

40 Etapa D: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-((2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



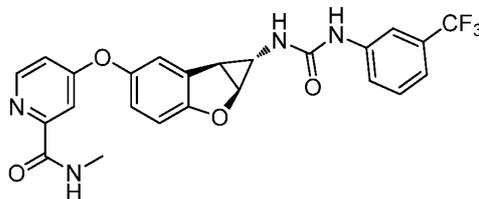
A una solución agitada del producto de la etapa C (1,4 g, 4,0 mmol) en THF/H₂O (8 ml/2 ml) fue añadida una solución acuosa de hidróxido de sodio (4 ml, 2 mol/L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en 20 ml de agua. Ácido clorhídrico (2 mol/L) se añadió para ajustar el pH a 7, La mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (800 mg, rendimiento: 61,5 %) como un sólido amarillo que se utilizó en la etapa siguiente directamente. EM: M/e 327 (M+1)⁺.

Etapa E: (1S,1aS,6bR)-5-((2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carbonil azida



A una solución del producto de la etapa D (400 mg, 1,23 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Et₃N seguido por DPPA a 0 °C. La mezcla resultante fue calentada a la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase extraída combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (300 mg, rendimiento: 69,8 %) el aceite amarillo se utilizó directamente en la siguiente etapa. EM: M/e 352 (M+1)⁺.

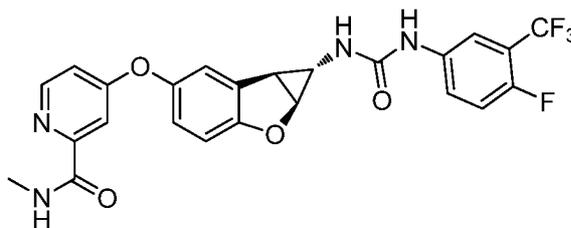
Etapa F: N-metil-4-(((1S,1aS,6bS)-1-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-5-il)oxi)picolinamida (**Compuesto 2.6**)



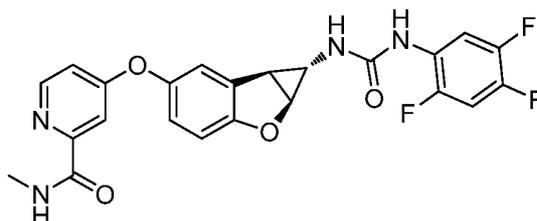
La mezcla del producto de etapa E (100 mg, 0,28 mmol) y 3-(trifluorometil)anilina (45,9 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC-prep para dar el compuesto del título (40,09 mg, rendimiento: 29 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,84 - 8,72 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H) ppm. EM: M/e 485 (M+1)⁺.

Los **compuestos 2.7-2.8** se prepararon según los procedimientos descritos para el **compuesto 2.6** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.

Compuesto 2.7

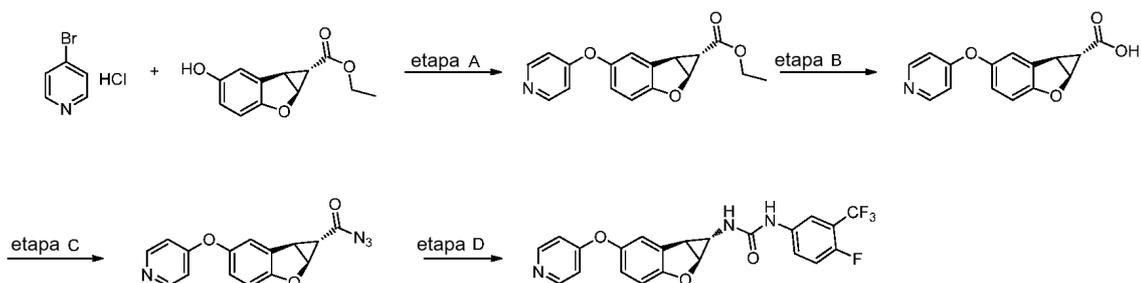
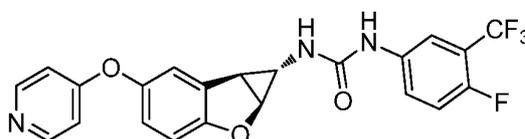


¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,82 - 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,33 - 2,27 (m, 1H) ppm. EM: M/e 503 (M+1)⁺.

Compuesto 2.8

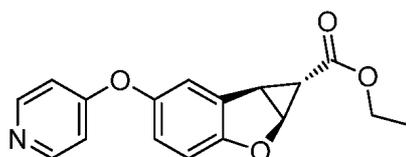
- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,84 - 8,70 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,24 - 8,07 (m, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 1H) ppm. EM: M/e 471 (M+1)⁺.

- 10 **Compuesto 2.9:** 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea



15

Etapas A: 5-(piridin-4-iloxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa [b]benzofuran-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)-etilo

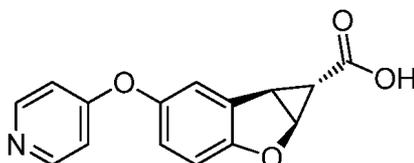


20

- La mezcla de 5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofurano-1-carboxilato de (1S, 1aS, 6bR)-etilo (el producto de la etapa G en la síntesis del **compuesto 1.1**, 2,2 g, 10 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (1,95 g, 10 mmol), carbonato de cesio (9,8 g, 30 mmol) y yoduro de cobre(I) (cat.) en DMF (30 ml) se agitó a 130 °C por 8 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró, diluyó con EA (400 ml), lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 2:3) para dar el compuesto diana (0,41 g, 15 %) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,47 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 - 6,96 (m, 2H), 6,89 (s a, 2H), 5,30 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 7,2, 12$ Hz, 2H), 3,37 (dd, $J = 5,2, 3,2$ Hz, 1H), 1,39 (dd, $J = 3,2, 1,2$ Hz, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).ppm.

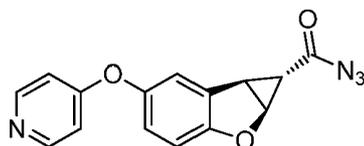
30

Etapas B: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-(piridin-4-iloxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



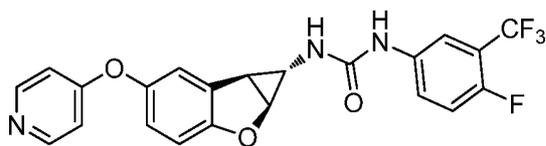
Se agitó una mezcla del producto de la etapa (400 mg, 1,3 mmol) en NaOH (2N, 2 ml, 4 mmol) y THF (8 ml) se agitó a 60 °C por 4 horas. Para remover el THF, el residuo se diluyó con H₂O (10 ml) y ajustó a pH = 6 por HCl 2N. El sólido fue recogido y secado para dar el producto (270 mg, 77 %) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,65 (s a, 1H), 8,43 (s a, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 - 6,95 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,32 - 3,30 (m, 1H), 1,20 - 1,16 (m, 1H). ppm.

Etapa C: (1S,1aS,6bR)-5-(piridin-4-iloxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b] benzofuran-1-carbonil azida



A una solución del producto de la etapa B (270 mg, 1 mmol) y Et₃N (303 mg, 3 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DPPA (330 mg, 1,2 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante fue diluida con EA (150 ml), lavada con salmuera (30 ml x 3), secada sobre sulfato de sodio anhidro, fue concentrada para dar el producto bruto (280 mg, 92 %) como un aceite marrón que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

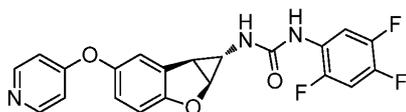
Etapa D: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea (**Compuesto 2.9**)



Una mezcla del producto de la etapa C (90 mg, 0,25 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (50 mg, 0,28 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a 100 °C por 2 horas. Se concentró y el residuo se purificó directamente por prep-TLC (éter de petróleo/EtOAc 1:3) y se purificó además por *prep*-HPLC para obtener el compuesto del título (10 mg, 12 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 2H), 7,98 (dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 3H), 4,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H). EM: M/e 446 (M+1)⁺

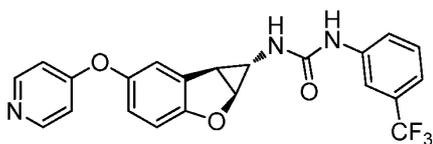
Los **compuestos 2.10-2.11** se prepararon según los procedimientos descritos para el **compuesto 2.9** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto 2.10



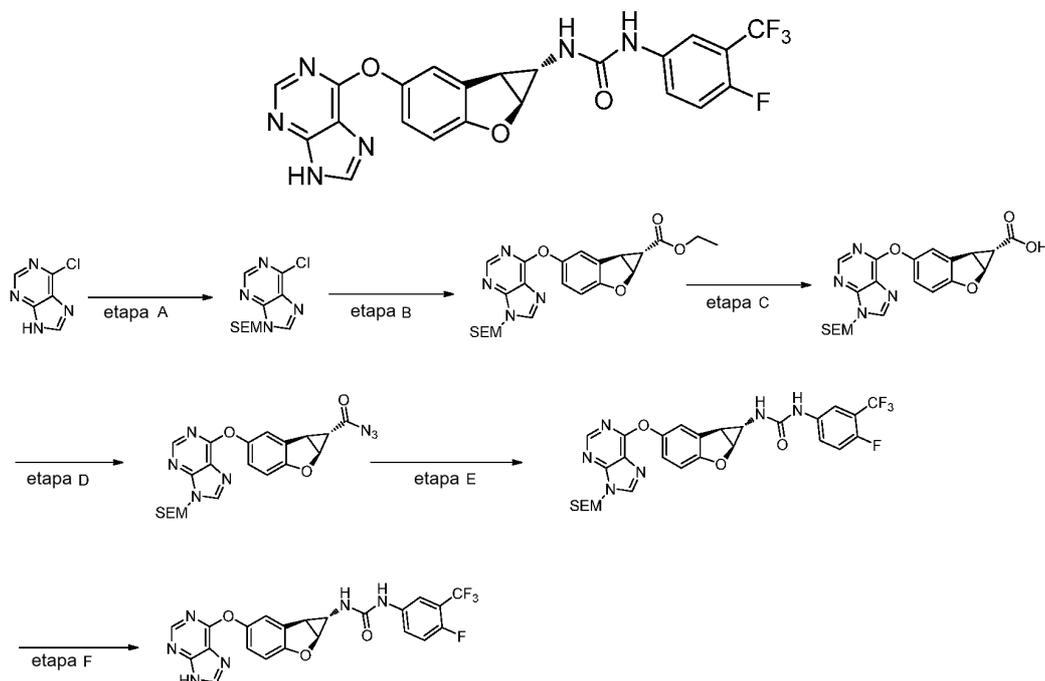
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73-8,68 (m, 2H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,19-8,09 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 3H), 5,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,31-2,90 (m, 1H). EM: M/e 414 (M+1)⁺

Compuesto 2.11



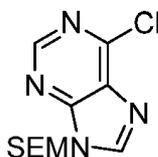
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32-9,25 (m, 1H), 8,65-8,55 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,57-8,53 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 5,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H). EM: M/e 428 (M+1)⁺

Compuesto 2.12: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((9H-purin-6-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea



5

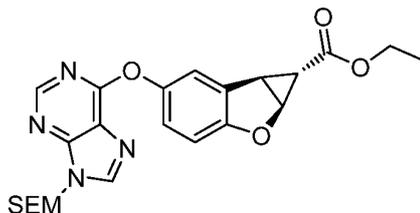
Etapa A: 6-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purina



- 10 A una solución de 6-cloro-9H-purina (2 g, 13 mmol) y carbonato de potasio (3,6 g, 26 mmol) en DMF (30 ml) se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (3,3 g, 19,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml) para templar la reacción y EA (2 x 30 ml) se extrajo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (elución: EA/PE: 1/10) para producir el
- 15 compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 65,6 %) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,67 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 0,00 (s, 9H)ppm. EM: M/e 285 ($\text{M}+1$)⁺

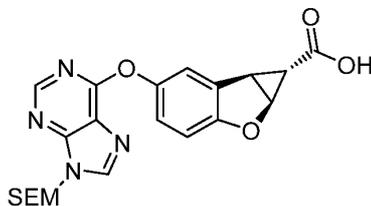
Etapa B: 5-((9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)-etilo

20



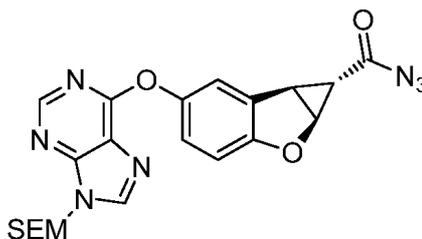
- Una mezcla del producto de la etapa (1,5 g, 8,3 mmol) 5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1S, 1aS, 6bR)-etilo (el producto de la etapa G en la síntesis del **compuesto 1.1**, 1,9 g, 8,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (700 mg, 0,76 mmol), X-Phos (500 mg, 1,05 mmol) y K_2CO_3 (2,8 g, 20,3 mmol) en tolueno (25 ml) se refluó en N_2 durante 2 horas. A la mezcla se agregaron 50 ml de EA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo: PE/EA: 5/1 ~ 2/1) para obtener el producto del título (0,92 g, 24 %) como un aceite de color marrón. EM: M/e 469 ($\text{M}+1$)⁺.
- 25

Etapa C: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-((9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



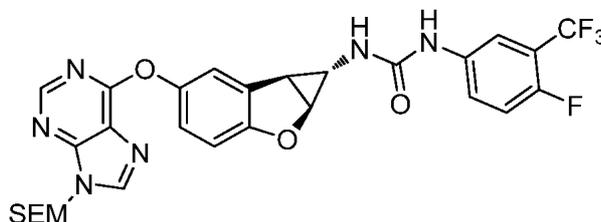
5 A una solución del producto de la etapa B (800 mg, 1,71 mmol) en THF (15 ml) fue añadida una solución acuosa de NaOH (2 M, 5 ml) a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. HCl (1 M) se añadió en gotas para ajustar el pH a 3, EA (15 ml x 3) se añadió para extraer el producto. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 2), secaron y concentraron para obtener el producto del título (720 mg, 96 %) como un sólido color marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,59 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,26 (dd, *J* = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 1,23 (dd, *J* = 3,2, 1,2 Hz, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 2H), -0,07 (s, 9H). EM: *M/e* 441 (*M*+1)⁺.

15 Etapa D: (1S,1aS,6bR)-5-((9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carbonil azida



20 A una solución del producto de la etapa C (1,0 g, 2,3 mmol) y Et₃N (586 mg, 5,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DPPA (770 mg, 2,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante fue diluida con EA (200 ml) y lavada con salmuera (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (peso del sílice: 10 g, éter de petróleo/EA: 3/2, 500 ml) para dar el compuesto diana (1,0 g, 93 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,41 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 3H), 1,49 (dd, *J* = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), -0,11 (s, 9H)ppm.

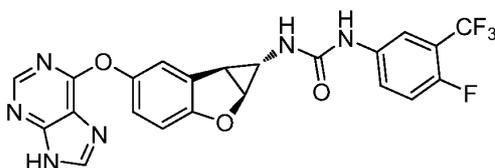
30 Etapa E: 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)urea



35 A una mezcla del producto de la etapa D (230 mg, 0,5 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (107 mg, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo directamente se purificó por cromatografía de gel de sílice (peso del sílice 5 g, éter de petróleo/EA: 1/2, 500 ml) para dar el compuesto diana (200 mg, 65 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,95 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,24 (m, 1H), 0,84 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), -0,10 (s, 9H)ppm.

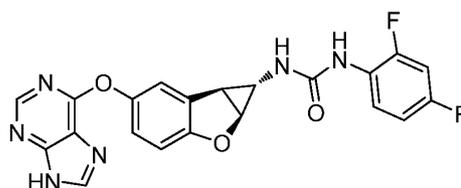
40

Etapa F: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((9H-purin-6-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea (**Compuesto 2.12**)



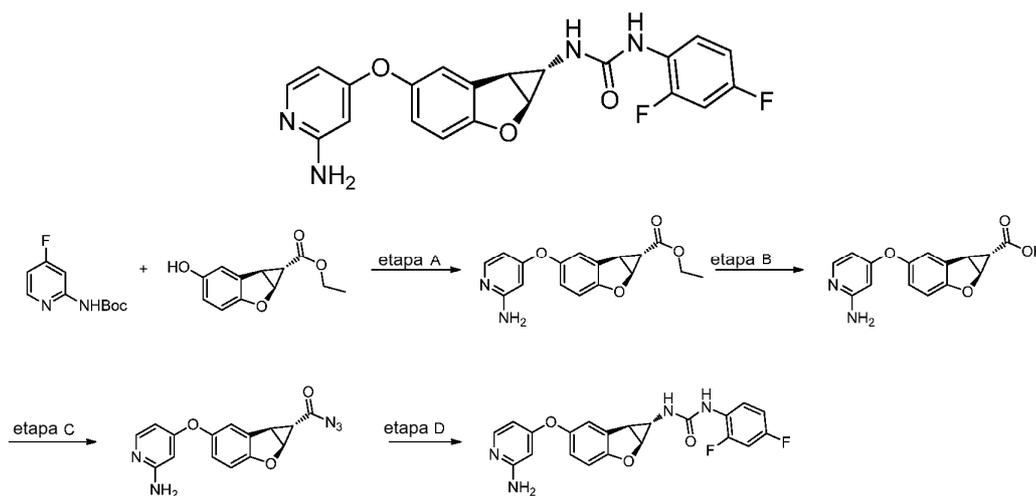
5 Una solución del producto de la etapa B (50 mg, 0,08 mmol) en HCl (g)/EtOH (5M, 8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se vertió la mezcla en NH₃ (g)/MeOH (10,0 M, 10 ml) a -20 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (15 ml x 2).
 10 La fase acuosa se concentró a presión reducida y se añadió DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante *prep*-HPLC para producir el compuesto del título (10 mg, 27 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01-8,98 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 2,30-2,28 (m, 1H)ppm. EM: M/e 487 (M+1)⁺.

15 El **compuesto 2.13** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 2.12** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la técnica.

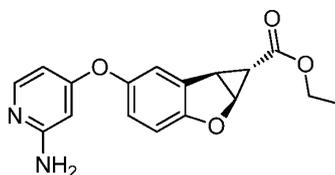


20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,02 - 6,87 (m, 4H), 4,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 1H). EM: M/e 437(M+1)⁺.

25 **Compuesto 2.14:** 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea

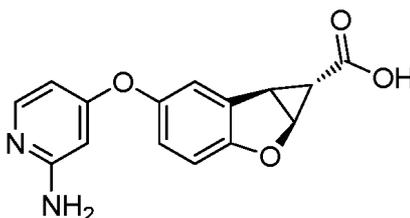


30 Etapa A: 5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)-etil



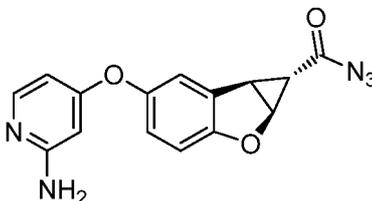
La mezcla de 5-hidroxi-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxilato de (1S,1aS,6bR)-etilo (el producto de la etapa G en la síntesis del **compuesto 1.1**, 2,2 g, 10 mmol), (4-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (2,1 g, 10 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue diluido con EA (300 ml), lavado con salmuera (100 ml x 3), secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (peso del sílice: 20 g, éter de petróleo/EA: 2/3, 1500 ml) para dar el compuesto diana (1,0 g, 30 %) como un aceite color marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,16 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,44 (dd, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 1H), 1,39 (dd, *J* = 3,2, 1,2 Hz, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)ppm.

Etapa B: Ácido (1S,1aS,6bR)-5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carboxílico



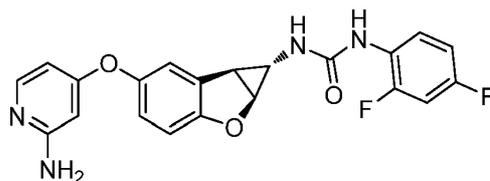
Una mezcla del producto de la etapa A (600 mg, 2 mmol) en solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mol/L, 2 ml, 4 mmol) y THF (8 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con H₂O (8 ml) y se ajustó a pH de 6 por HCl (2 mol/l). El sólido fue recogido y secado en aire para producir el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 88 %) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,09 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,15 - 1,13 (m, 1H)ppm.

Etapa C: (1S,1aS,6bR)-5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-carbonil azida



A una solución del producto de la etapa B (100 mg, 0,35 mmol) y Et₃N (89 mg, 0,88 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DPPA (116 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante fue diluida con EA (60 ml) y lavada con salmuera (20 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el producto bruto (100 mg, 93 %) que fue utilizado directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,14 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 1H), 1,45 (dd, *J* = 3,2, 1,2 Hz, 1H)ppm.

Etapa D: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea (**Compuesto 2.14**)

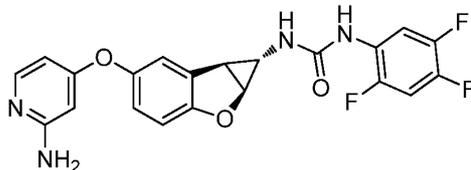


A una mezcla del producto de la etapa C (50 mg, 0,16 mmol) y 2,4-difluoro anilina (25 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó directamente por *prep*-HPLC para producir el compuesto del título (5 mg, 8 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 4H), 6,65 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J*

= 5,6, 2,0 Hz, 1H), 2,27 - 2,26 (m, 1H)ppm.

El **compuesto 2.15** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 2.14** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.

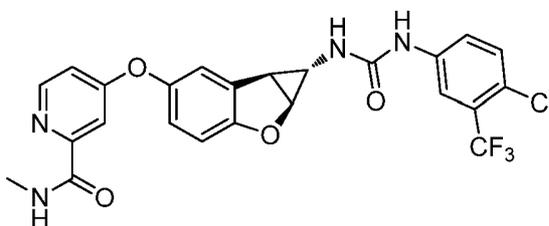
5



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,59 (s, 1H), 8,28 - 8,08 (m, 1H, HOOH), 7,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 6,11 (dd, *J* = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H)ppm. EM: M/e 429(M+1)⁺.

10

El **compuesto 2.16** se preparó según los procedimientos descritos para el **compuesto 2.6** en condiciones adecuadas que podrían ser reconocidas por un experto en la materia.



15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,12 (s, 1H), 8,82 - 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,34 - 2,26 (m, 1H)ppm. EM: M/e 519 (M+1)⁺.

20

Protocolo de ensayo de IC₅₀ de Raf

En el presente documento los compuestos descritos se probaron contra B-Raf (V600E) (PV3849, de Invitrogen) o C-Raf (Y340D/Y341D) (PV3805, de Invitrogen) en un ensayo de transferencia de energía de fluorescencia de tiempo resuelto. El ensayo se llevó a cabo en reacciones (10 μl) que contiene 0,0625 nM B-Raf o 0,5 nM C-Raf, pH 7,4 Tris 25 mM, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EGTA, 0,5 mM Na₃VO₄, 5 mM beta-glicerofosfato, 0,01 % Tritón X-100, 2,5 mM DTT, 0,1 % de BSA, 0,1 mM ATP, 13,7 nM MEK1 GST-etiquetado (proteína de longitud completa con la mutación K97R, la proteína recombinante purificada del sistema de expresión bacteriana) y compuestos 0-5 μM descritos en el presente documento (concentración final de DMSO 1 %). La enzima fue incubada con los compuestos a temperatura ambiente por 60 minutos y las reacciones fueron iniciadas por la adición de ATP y GST-MEK1. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos, se añadió un volumen igual de solución de interrupción/detección según instrucciones del fabricante (CisBio Bioassays). La solución de interrupción/detección contiene anticuerpo policlonal conejo MEK1/2 (Ser217/221) antifosfo conjugado con Eu³⁺criptato y anticuerpo monoclonal ratón anti-GST d2-conjugado ratón en regulador de pH que contiene 25 mM Tris pH 7,4, KF 400 mM, EDTA 50 mM, 0,01 % BSA y 0,01 % Tritón X-100. Las placas se sellaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas, y señales de TR-FRET (proporción de emisión de fluorescencia en 665 nm en una emisión a 620 nm con excitación en una longitud de onda de 337 nm) fueron registradas en un lector de placas de PHERAstar FS (BMG Labtech). La fosforilación de MEK1 condujo a la unión de anticuerpo anti-fosfo-MEK1/2 a la proteína de GST-MEK1 que colocan donantes fluorescentes (Eu³⁺ criptato) en proximidad cercana al aceptador d2 en el anticuerpo anti-GST, lo que resulta en un alto grado de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia del fluoróforo donador (a 620 nm) al fluoróforo aceptador (a 665 nm). Inhibición de la actividad de Raf quinasa dio lugar a la disminución de la señal de TR-FRET. La IC₅₀ para cada compuesto se deriva del ajuste de los datos de % de inhibición de respuesta a la dosis para el modelo logístico de 4 parámetros por el software Graphpad Prism.

45

Protocolo de ensayo de IC₅₀ WT B-Raf

En el presente documento se describen de compuestos fueron probados contra silvestre tipo B-Raf (PV3848, de Invitrogen) en un ensayo de transferencia de energía de fluorescencia de tiempo resuelto. El ensayo se llevó a cabo en reacciones (10 μl) que contiene 0,5nM B-Raf, 25 mM Tris pH7,4, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EGTA, 0,5 mM Na₃VO₄, 5 mM beta-glicerofosfato, 0,01 % Tritón X-100, 2,5 mM DTT, 0,1 % de BSA, 2,9 μM o 2,5 mM ATP, 10 nM MEK1 GST-etiquetado (proteína de longitud completa con la proteína recombinante de mutación K97R purificada del

50

sistema de expresión bacteriana) y compuestos 0-10 μM descritos en el presente documento (concentración final de DMSO 1 %). La enzima fue incubada con los compuestos a temperatura ambiente por 120 minutos y las reacciones fueron iniciadas por la adición de ATP y GST-MEK1. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 60 minutos, un volumen igual de regulador de pH de interrupción que contiene 25 mM Tris pH7,4, 400 mM KF, 50 mM EDTA, BSA 0,1 %, 0,01 % Tritón X-100, 1 prueba de anticuerpo policlonal de conejo conjugado con Eu3 + Criptato anti-fosfo MEK1/2 (Ser217/221) y 1 prueba de anticuerpo monoclonal de ratón conjugado con d2 anti-glutación S-transferasa se añadió para detener las reacciones. Las placas fueron selladas y se incubaron a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y luego se leyeron las señales de TR-FRET en un instrumento de BMG PHERAstar FS. La IC_{50} para cada compuesto se calculó por regresión no lineal con el software Graphpad Prism.

Expresión celular de P61-A375

Para expresar p61 en células de mamífero, ADNc que codifica la p61 (Poulikakos *et al.*, Nature. 2011 Nov 23; 480(7377):387-90) fue sintetizada por Genscript y clonada en el vector pLVX-IRES-Puro (Clontech). El ADNc es una forma modificada de p61 en que la secuencia de codificación del epítipo-bandera se había insertado al C-terminal, dando por resultado la expresión de las formas bandera-etiquetada de proteína. Las células A375 se transfectaron establemente con el plásmido de expresión Flag-p61 y seleccionadas con DMEM que contienen 0,3 ng/ml puromicina (Invitrogen). Las células se clonaron limitando la dilución en una placa de 96 pocillos y los clones detectados por análisis de transferencia western utilizando un anticuerpo monoclonal dirigido contra el epítipo-bandera.

Protocolo de ensayo IC_{50} de inhibición de fosforilación de ERK

Para determinar la inhibición de la fosforilación de ERK, A375, p61-A375, Calu-6 y HeLa fueron sembrados en 3×10^4 por pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejan unir durante 16 horas. El medio de crecimiento entonces fue sustituido con 100 μl de suero libre de DMEM, las células fueron tratadas con una valoración de 10 puntos de compuestos descritos en el presente documento. Después del tratamiento con el compuesto de 1 hora, se agregaron 50 μl de regulador de pH de lisis (Cisbio) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. Un total de 16 μl de lisado de células de cada pocillo de una placa de 96 pocillos fue transferido a una placa blanca de 384 pocillos de volumen pequeño. El lisado de cada pocillo se incubó con 2 μl de anticuerpo anti-ERK marcado con Eu^{3+} -criptato (donante) y 2 μl de anticuerpo anti-fosfo-ERK marcado con D2 (aceptador) (Cisbio) durante 2 horas a temperatura ambiente. Cuando el donador y aceptador están en proximidad cercana, la excitación del donante con el láser acciona una transferencia de energía de resonancia con fluorescencia (FRET) hacia el receptor, que es a su vez fluorescencia en una longitud de onda de 655 nm. Se midieron los valores de fluorescencia utilizando un lector de BMG.

Los valores de IC_{50} para la inhibición de ERK se calcularon ajustando datos dependientes de la dosis para el modelo logístico de 4 parámetros utilizando el software GraphPad Prism.

Protocolo del ensayo de la actividad antiproliferativa EC_{50}

La actividad inhibitoria de crecimiento de compuestos en A375 y p61-A375, se determinó mediante el ensayo de viabilidad de células luminiscentes de CellTiter-Glo (Promega). Fueron sembradas las 2,000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos para asegurar crecimiento logarítmico puede ocurrir durante el período de tratamiento de 3 días. Las células se dejaron unir durante 16 horas, las células fueron tratadas por duplicado con una serie de diluciones de 10 puntos. Después de una exposición de 3 días a los compuestos descritos en el presente documento, un volumen de reactivo de CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular presente en cada uno también se agregó. La mezcla se mezcla en un agitador orbital durante 2 minutos para permitir la lisis celular, seguido por la incubación por 10 minutos a temperatura ambiente para permitir la estabilización de la señal luminiscente, que correspondió a la cuantificación de ATP y, por tanto, la cuantificación de las células metabólicamente activas. La señal luminiscente se midió mediante el lector de Pherastar FS (BMG Labtech).

Los valores de EC_{50} para la viabilidad celular se calcularon con el software GraphPad Prism y son el promedio de 3 ensayos independientes. Los valores de EC_{50} para la inhibición del crecimiento se calcularon ajustando datos dependientes de la dosis para el modelo logístico de 4 parámetros utilizando el software GraphPad Prism.

Los compuestos **1.1-1.87** y **2.1-2.16** inhiben B-Raf (tipo silvestre, V600E)/C-Raf con los valores IC_{50} que varían de 0,1 nM a 10 μM .

Los compuestos **1.1-1.87** y **2.1-2.16** inhiben la fosforilación de ERK, p61-A375, Calu-6 y la célula HeLa con valores de IC_{50} que van de 0,1 nM a 10 μM .

Los compuestos **1.1-1.87** y **2.1-2.16** inhiben la proliferación celular en A375 y p61-A375 con los valores de EC_{50} que van de 0,1 nM a 10 μM .

ES 2 686 821 T3

Tabla 1: IC₅₀s y EC₅₀s

N.º de Compuesto	IC50 (nM)				IC50 (nM)	Proliferación celular EC50 (nM)	
	B-Raf ^{V600E}	C-Raf	B-Raf ^{WT} Km ATP	B-Raf ^{WT} 2,5 mM ATP	p61-A375 pERK	A375	p61-A375
1.1	8,3	1,6	13	43		109	
1.2	4	0,77	6,3	18		122	
1.3	40	0,54	56 % en 100 mM				
1.4	1,8		99 % en 100 mM				
1.5	2,2		102 % en 100 mM				
1.6	1,9	0,33	4,5	11		229	
1.7	1,1	0,35	2,6				
1.8	8,7		95 % en 100 mM				
1.9	9,5	1,6	21				
1.10	6,3		95 % en 100 mM				
1.11	5,5	1,8	30	110		147	
1.12	4,7	1,1	23	86		106	
1.13	1,8		102 % en 100nM				
1.14	1,9		2,8	8,5		127	
1.15	2,3		98 % en 100 mM				
1.16	2,6		100 % en 100 mM				
1.17	1,5		100 % en 100 mM				
1.18	16		77 % en 100 mM				
1.19	5,1		99 % en 100 mM			503	
1.20	13	2,7	23				
1.21	1,1	0,066	0,87	2,5		128	
1.22	1,3	0,18	1,7	4,2		87	
1.23	1,8	0,3	3,7	12	253	109	479
1.24	1,5	0,37	2,7	7,7		25	
1.25	27	2,3	33			25	
1.26	2675		7 % en 100 mM				
1.27	11		85 % en 100 mM				
1.28	5,5	0,77	16	49		40	
1.29	6,9		101 % en 100 mM			222	
1.30	3		101 % en 100 mM			583	
1.31	17	1,4	26				
1.32	7,7	1,2	17	58	433	55	527
1.33	9,5		19	75		137	
1.34	12,6		87 % en 100nM				
1.35	0,59	0,25	1	4,1	314	143	1134
1.36	1,3		93 % en 100 mM				

ES 2 686 821 T3

1.37	0,85		100 % en 100 mM				
1.38	4		95 % en 100 mM				
1.39	2,6		99 % en 100 nM				
1.40	1,6	0,2	2				
1.41	0,8	0,15	0,57			65	
1.42	0,94	0,24	1,5			178	
1.43	1,2	0,26	2,1	5,9		96	
1.44	1,3	0,21	1,9			702	
1.45	1,1	0,30	2,7	6,7	325	32	645
1.46	0,78	0,22	1,7	6		109	
1.47	4,1	0,53	6,4	23		140	
1.48	0,74		2,5	7,9		686	
1.49	1,2	0,19	2,5	7,9	153	17	639
1.50	0,8		97 % en 100 mM				
1.51	0,59					273	
1.52	1,4	0,25	1,7		173	47,7	
1.53	2,9		96 % en 100 mM			77	1315
1.54	1,9		91 % en 100 nM			2700	
1.55	1,7	0,34	2,2			178	
1.56	158						
1.57	0,71					840	
1.58	0,77		96 % en 100 mM			534	
1.59	0,84		101 % en 100 mM			891	
1.60	8,6					193	
1.61	7,4					975	
1.62	6,3					302	
1.63	>5000						
1.64	27						
1.65	116						
1.66	2,3	0,25	2,3			101	
1.67	4,2					4174	
1.68	20						
1.69	30						
1.70	7,4	0,81	15				
1.71	3	0,34	91 % en 100 mM				
1.72	1,9		83 % en 100 mM				
1.73	13	0,84	13			1331	
1.74	821						
1.75	2,2	0,27	2,4			405	
1.76	3,4					1310	
1.77	4,5					4535	
1.78	0,72					1897	
1.79	3,2	0,39				222	

ES 2 686 821 T3

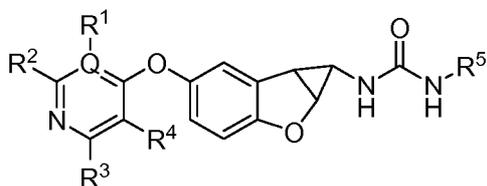
1.80	4	0,50				132	
1.81	2,7					159	
1.82	2,4					867	
1.83	3					291	
1.84	12					4326	
1.85	129						
1.86	183						
1.87	227						
2.1	1098						
2.2	111						
2.3	2,6					190	
2.4	11					374	
2.5	2,3					769	
2.6	26		77 % en 100 mM			624	
2.7	33		70 % en 100 mM			464	
2.8	13	3	17				
2.9	24		65 % en 100 mM				
2.10	50		58 % en 100 mM				
2.11	58		36 % en 100 mM				
2.12	10						
2.13	24						
2.14	36						
2.15	18					10 000	
2.16	88						
Vemurafenib	33	31	58	3700	>10 000	178	>10 000

Tabla 2: IC₅₀s

No. de Compuesto	IC ₅₀ (nM)	
	Calu-6 (pERK)	HeLa (pERK)
1.23	101	189
1.32	301	536
1.35	75	610
1.45	84	265
1.49	112	498
1.52	411	5 428
Vemurafenib	>10 000	5 818

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5

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

10 Q se selecciona de C y N;
 R¹, R², R³ y R⁴, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueni-
 15 lo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquinilo, -CN, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -COR⁶, -CO₂R⁶, -CONR⁶R⁷, -
 C(=NR⁶)NR⁷R⁸, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶CO₂R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁷ y -NR⁶SO₂arilo, en
 20 donde el alquilo, alqueni-
 lo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo son sustituidos
 independientemente de forma opcional con al menos un sustituyente R⁹, o (R¹ y R²) y/o (R³ y R⁴), junto con el
 anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo
 opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R⁹; con la condición que R¹ esté ausente cuando Q es N;
 R⁵ se selecciona de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, anillos heteroarilo, cada uno de los cuales está
 25 sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹;
 R⁶, R⁷ y R⁸, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno seleccionado de H, alquilo, alqueni-
 lo, alquinilo,
 30 cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o (R⁶ y R⁷) y/o (R⁷ y R⁸), junto con el o los átomos a los que están
 unidos, cada uno forma un anillo seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con
 al menos un sustituyente R⁹;
 R⁹ se selecciona de halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueni-
 35 lo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquinilo,
 oxo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', nitro, -NR'COR'', -
 NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arilo, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'' y -NR'SO₂arilo, en donde el cicloalquilo,
 arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo cada uno está sustituido opcionalmente de manera independiente por uno,
 40 dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo y haloalquilo, en donde R', R'' y R''' se seleccionan
 independientemente de H, haloalquilo, alquilo, alqueni-
 lo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, o
 (R' y R'') y /o (R'' y R'''), junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo seleccionado de
 heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo, y anillos heteroarilo sustituidos opcionalmente con
 halógeno y alquilo.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es C.

35

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ y R², que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno
 se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹.

40

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ y R⁴, que pueden ser los mismos o
 diferentes, cada uno se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido opcionalmente con al menos un
 sustituyente R⁹, -NR⁶R⁷ y -CONR⁶R⁷, en los que R⁶ y R⁷ cada uno está seleccionado de hidrógeno o alquilo.

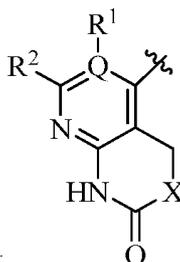
45

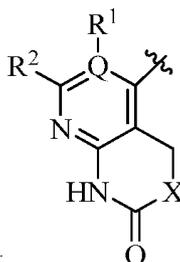
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ es -NR⁶R⁷ o -CONR⁶R⁷ y R⁴ es
 hidrógeno, en donde R⁶ y R⁷ cada uno está seleccionado de hidrógeno o alquilo.

50

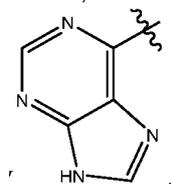
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ y R⁴, junto con el anillo al que están
 unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de naftiridinilo, piridooxazinilo, piridopirimidinilo y purinilo, estando
 dicho anillo opcionalmente sustituido con oxo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ y R⁴, junto con el anillo al cual están
 unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al



menos un sustituyente R^9 , que está representado por , en donde R^1 y R^2 se definen como en la Fórmula (I) y X se selecciona de -O-, -NR'- y -CR'R'', en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo o alquilo.

- 5 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 y R^4 , junto con el anillo al cual están unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de anillos heterociclilo y heteroarilo, que está representado por



- 10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, octilo, nonilo o decilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres halógenos.

- 15 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (I) de la reivindicación 1.

- 20 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'' y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo y alquilo, o (R' y R''), junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

- 25 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (I) de la reivindicación 1.

- 30 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'' y nitro, en los que R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo y alquilo, o (R' y R''), junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

- 35 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es tetrahidropiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (I) de la reivindicación 1.

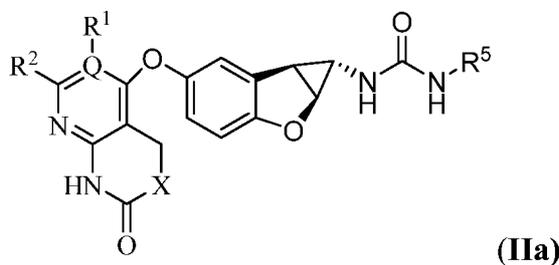
- 40 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es tetrahidropiranilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'' y nitro, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo y alquilo, o (R' y R''), junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

- 45 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^9 como se define en la Fórmula (I) de la reivindicación 1.

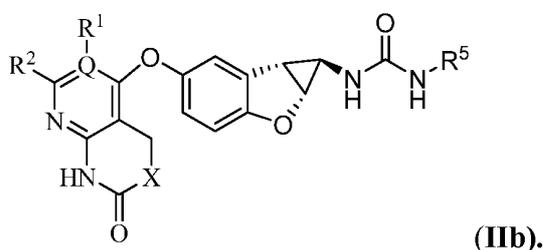
- 50 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es un grupo cicloalquilo monocíclico seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o un grupo cicloalquilo bicíclico seleccionado de aquellos dispuestos como un anillo bicíclico seleccionados del sistema de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6], cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^9 seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'' y nitro, en los

que R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo y alquilo, o (R' y R''), junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo.

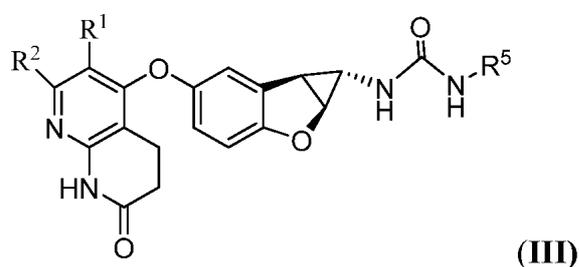
- 5 18. El compuesto de la reivindicación 7, que está en cualquiera de las siguientes configuraciones:



o



- 10 19. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula III:



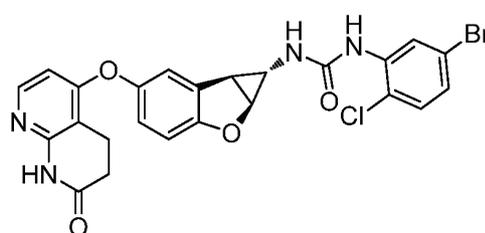
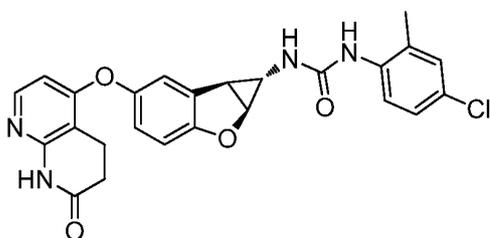
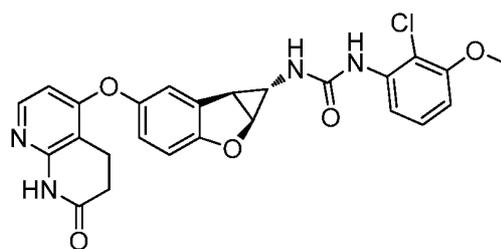
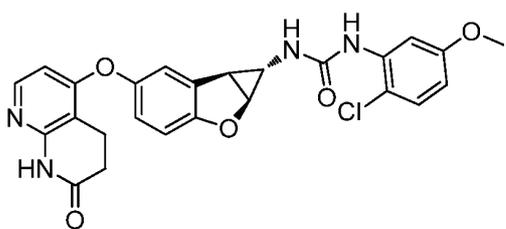
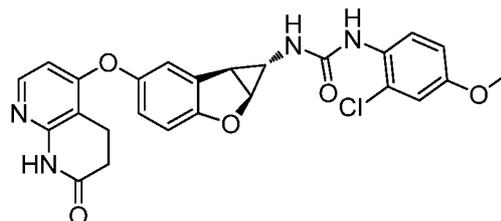
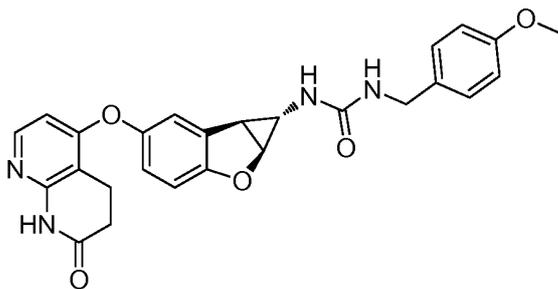
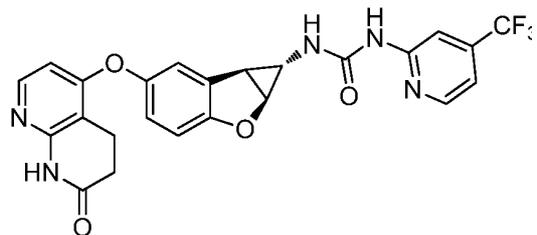
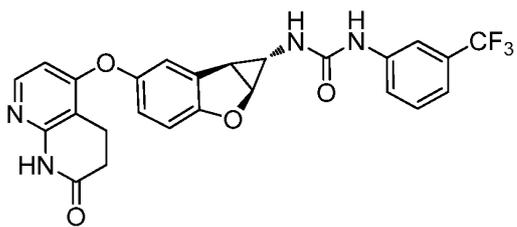
- 15 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

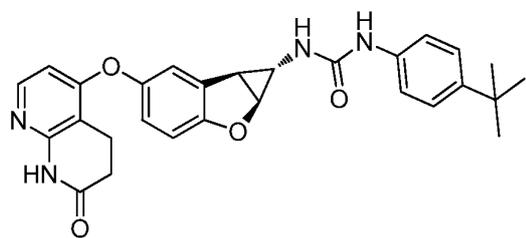
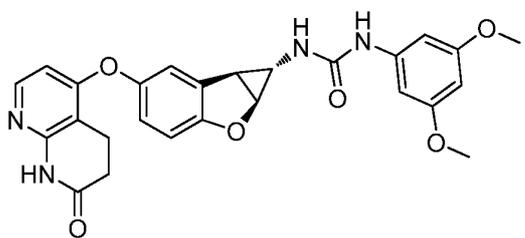
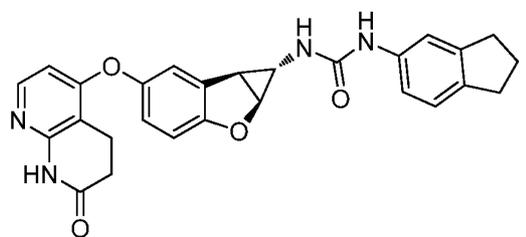
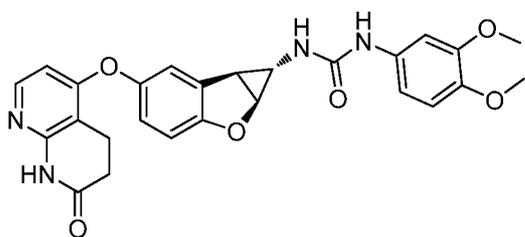
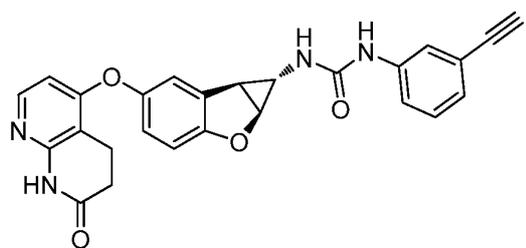
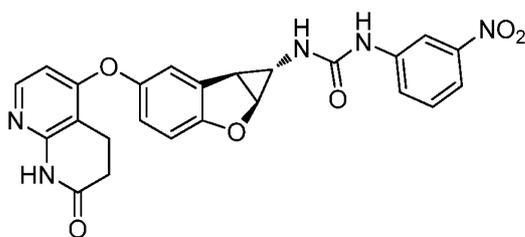
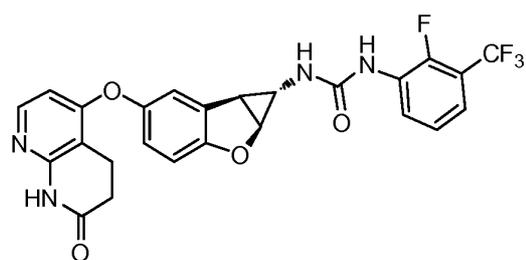
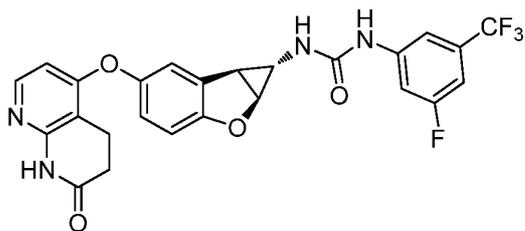
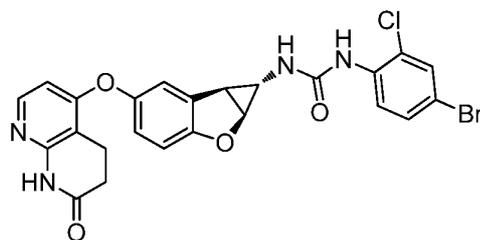
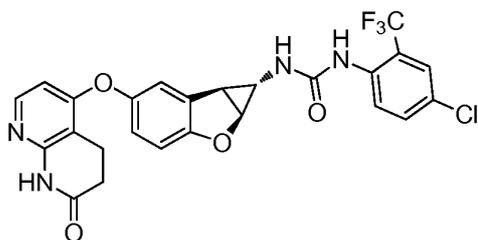
en el que:

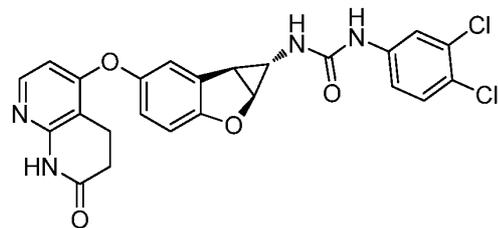
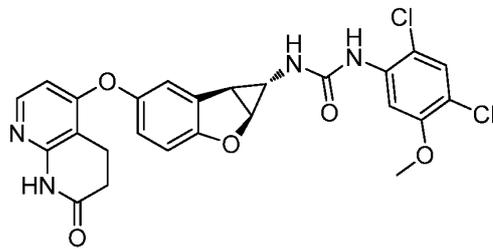
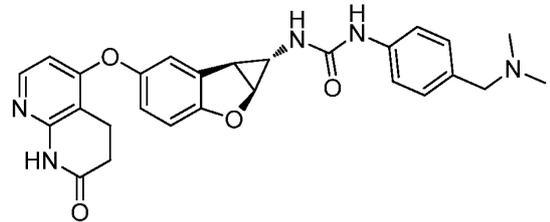
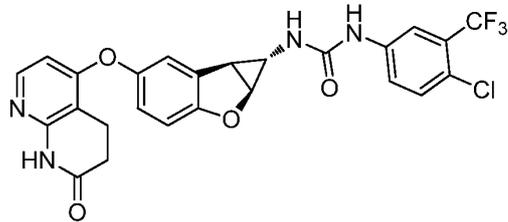
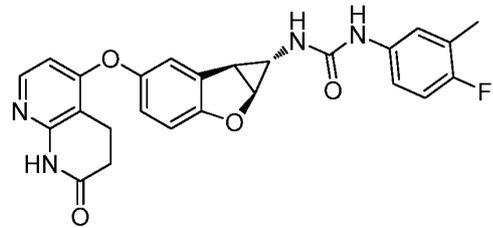
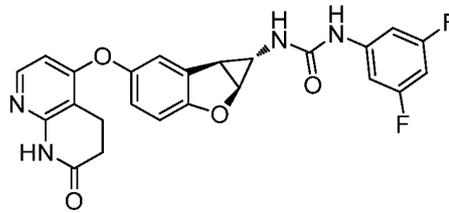
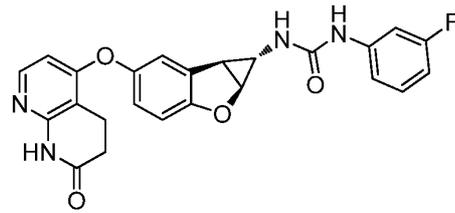
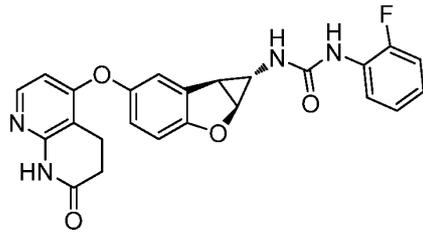
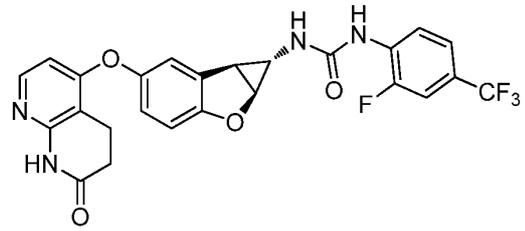
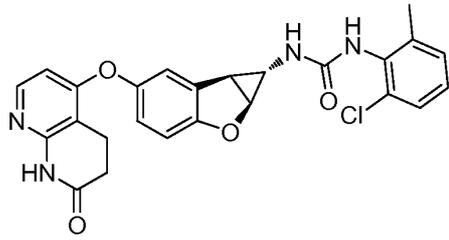
- 17 R¹ y R², que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo
 18 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R⁹;
 19 R⁵ se selecciona de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, anillos heteroarilo, cada uno de los cuales está
 20 sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente R⁹;
 21 R⁹ se selecciona de halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquino,
 22 oxo, -alquilo-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', nitro, -NR'COR'', -
 23 NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arilo, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'' y -NR'SO₂arilo, en donde el cicloalquilo,
 24 arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo cada uno está sustituido opcionalmente de manera independiente por uno,
 25 dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo y haloalquilo, en donde R', R'' y R''' se seleccionan
 26 independientemente de H, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, o
 27 (R' y R'') y/o (R'' y R'''), junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo seleccionado de
 28 heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno y alquilo, y anillos heteroarilo sustituido opcionalmente con
 29 halógeno y alquilo.

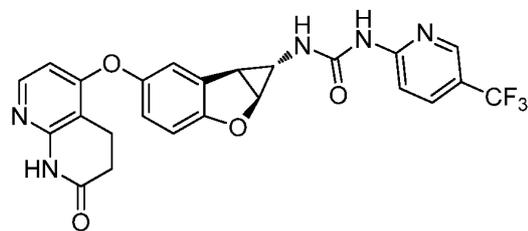
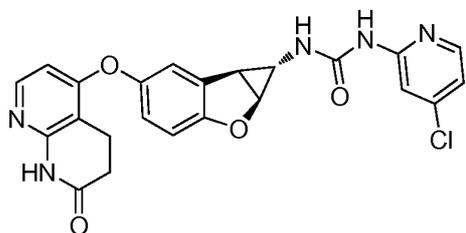
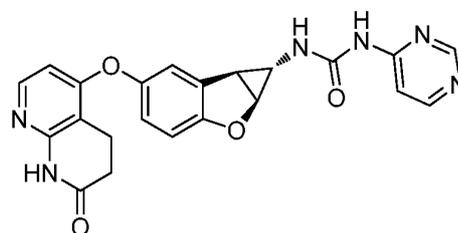
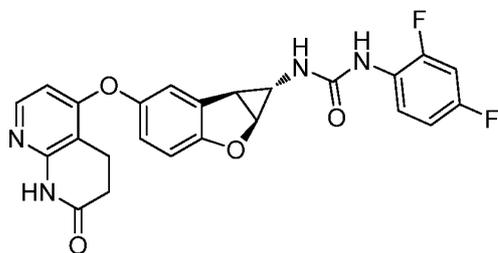
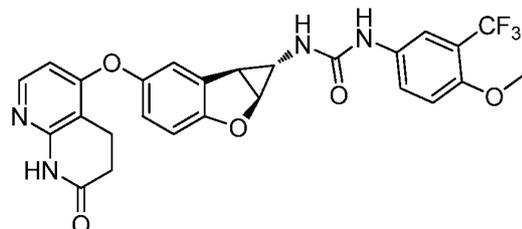
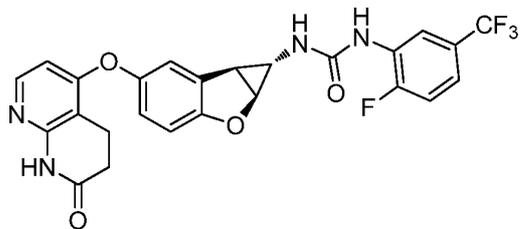
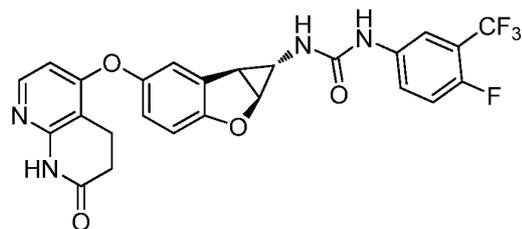
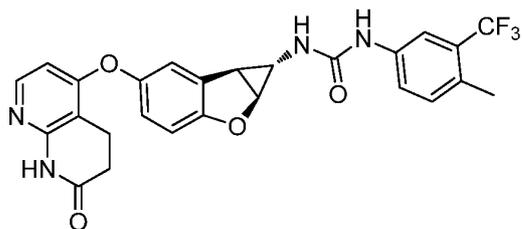
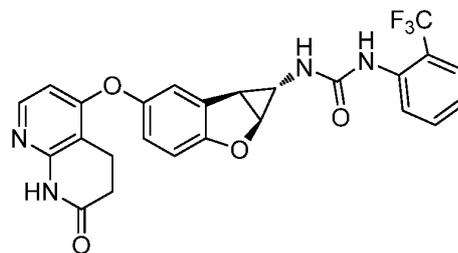
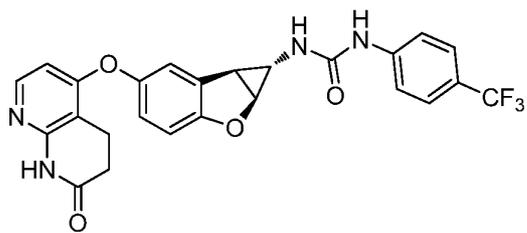
- 30 20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres
 31 sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, -alquil-NR'R'', -CN, -OR', -
 32 NR'R'' y nitro, en los que R' y R'' se seleccionan independientemente de H, haloalquilo y alquilo, o (R' y R''), junto
 33 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo opcionalmente
 34 sustituido con halógeno y alquilo.

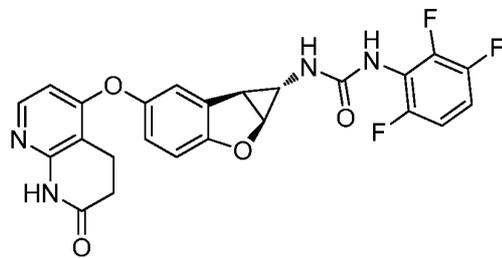
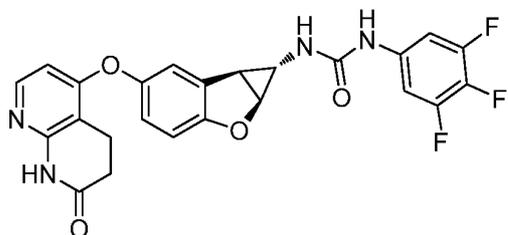
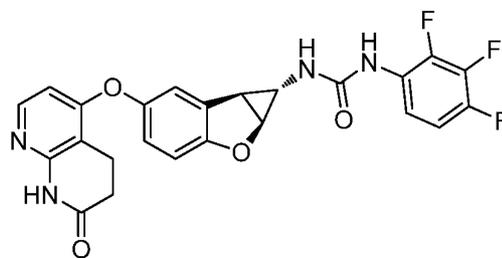
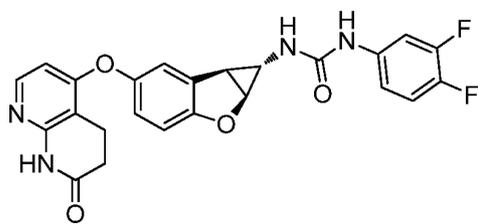
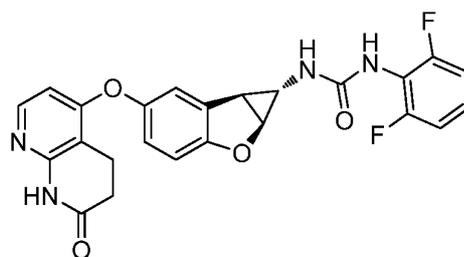
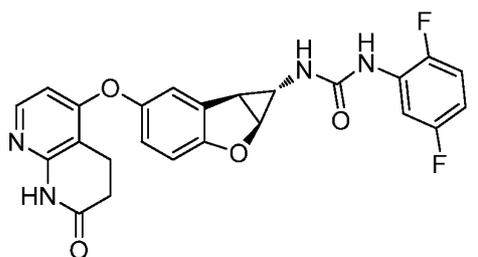
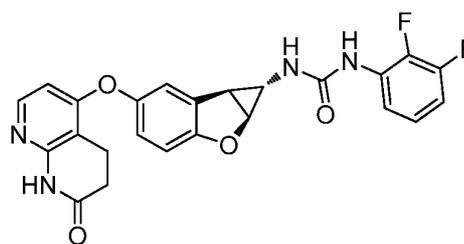
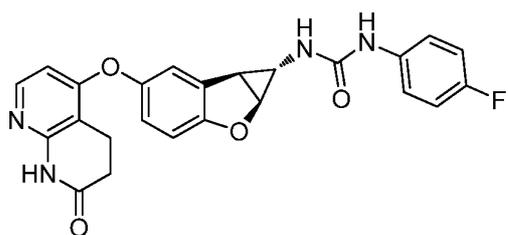
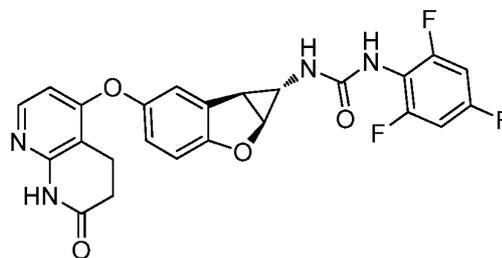
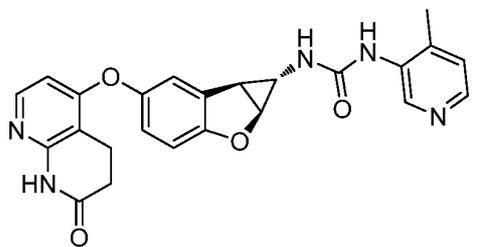
21. El compuesto de la reivindicación 1, que es

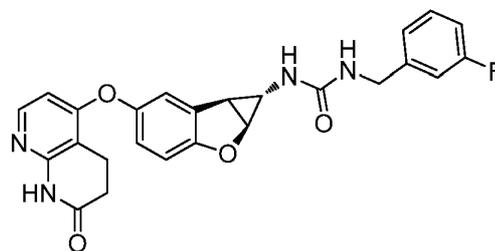
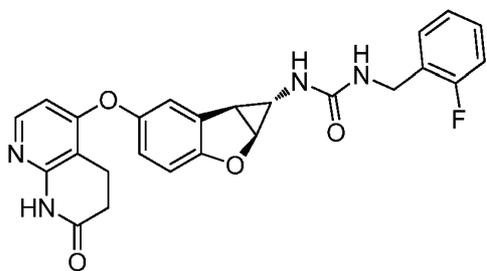
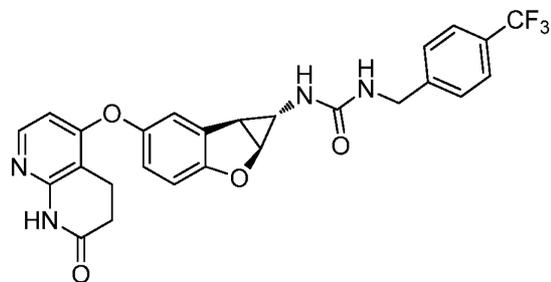
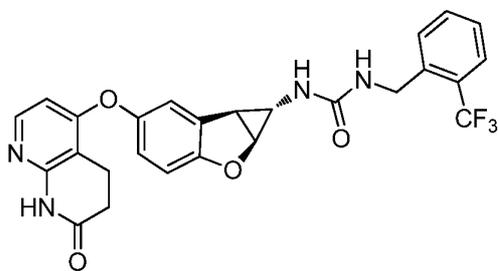
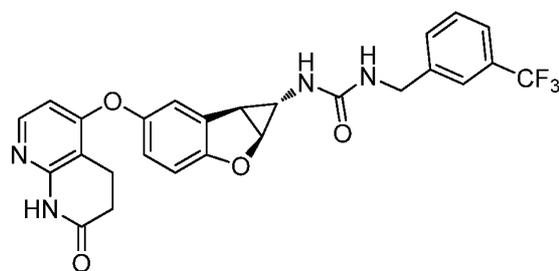
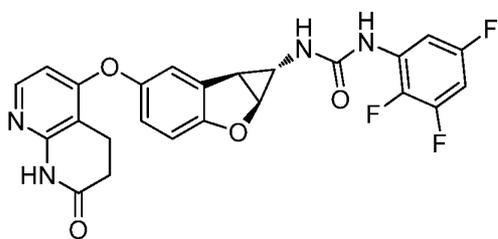
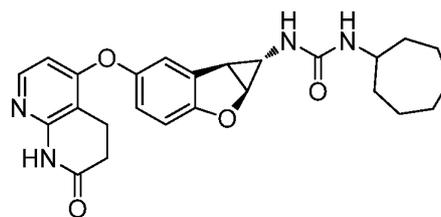
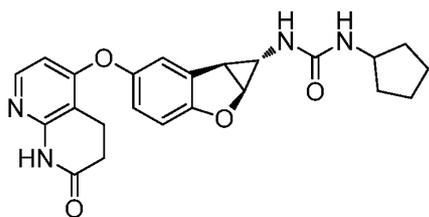
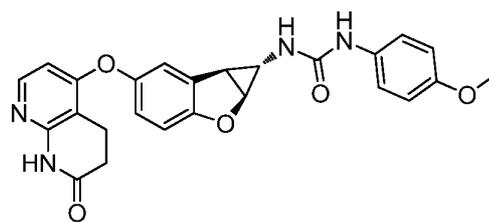
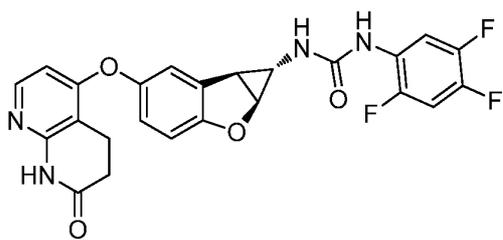


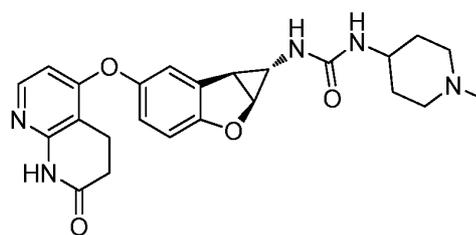
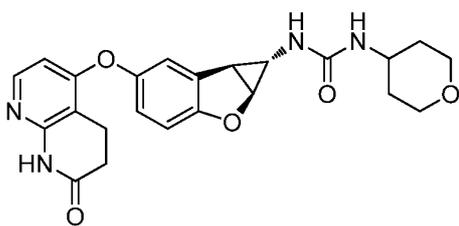
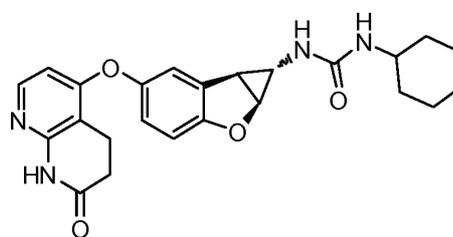
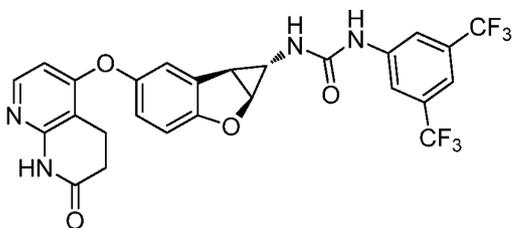
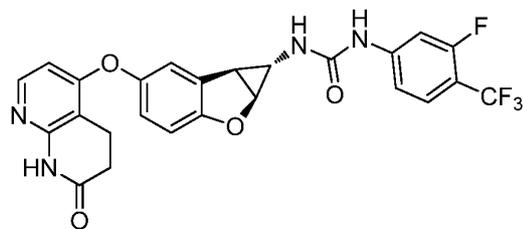
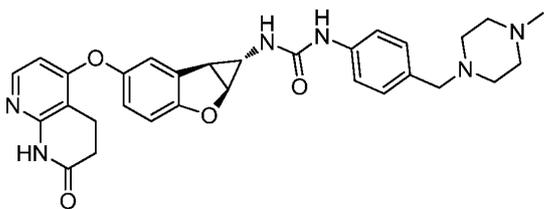
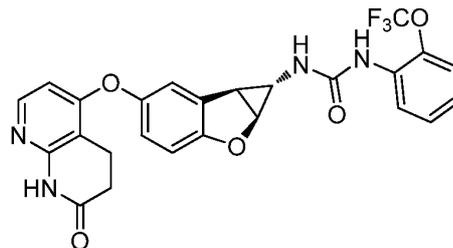
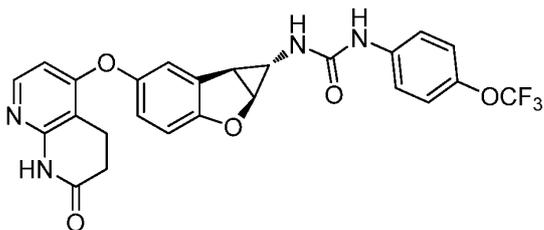
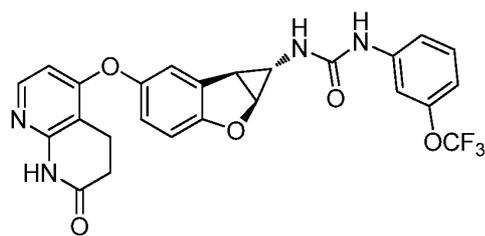
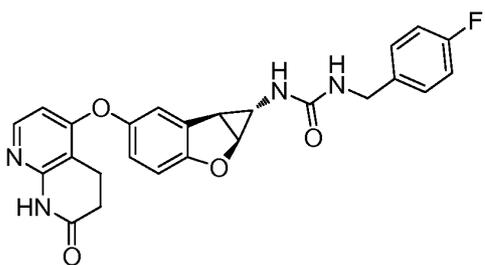


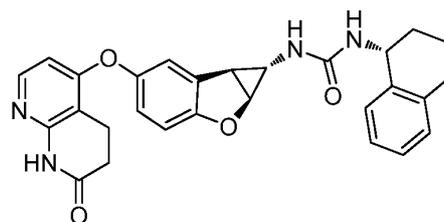
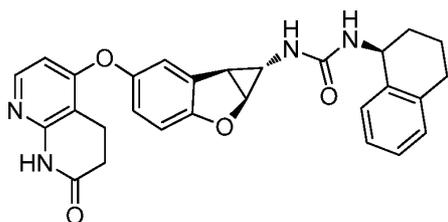
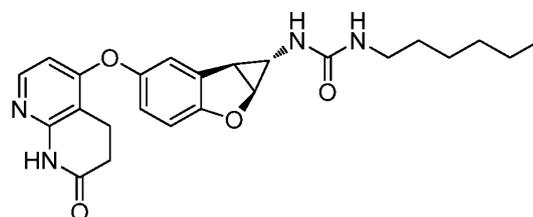
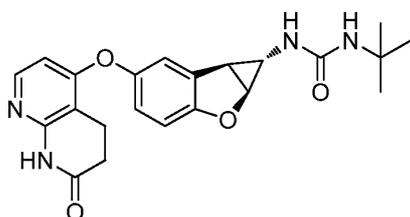
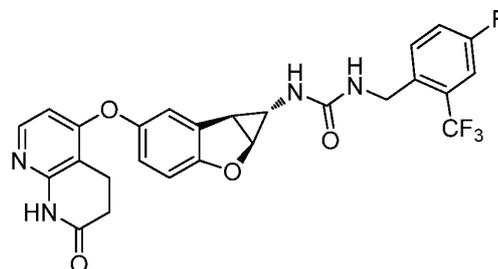
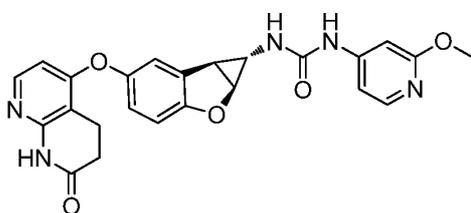
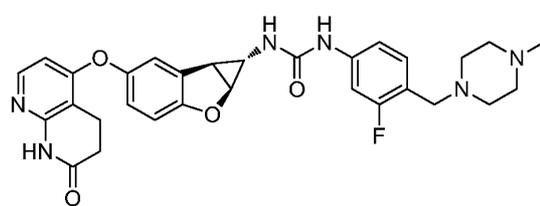
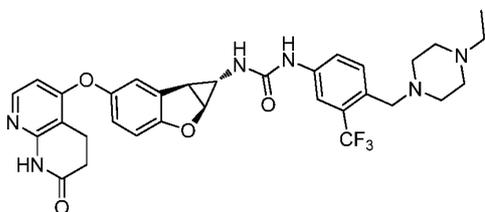
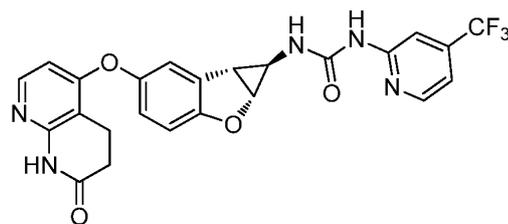
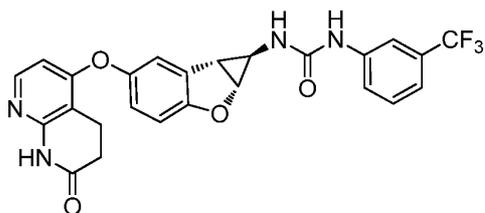
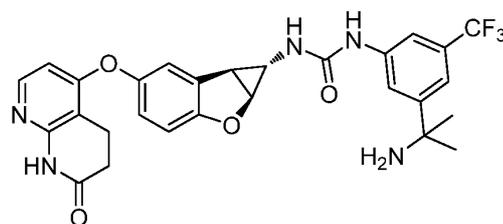
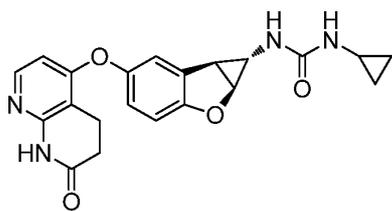


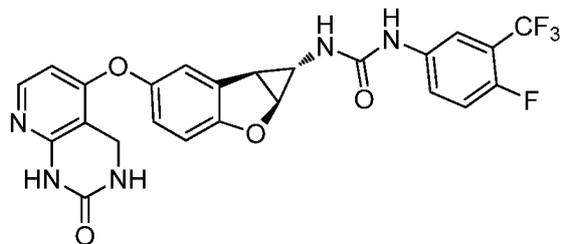
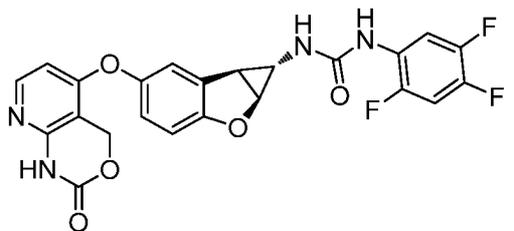
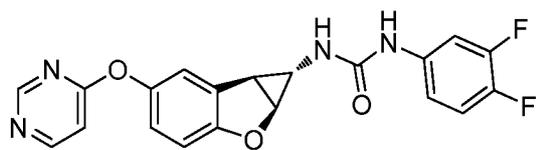
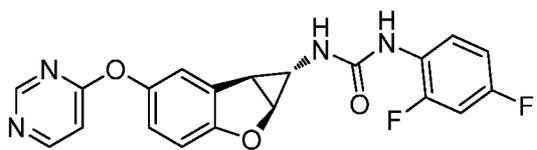
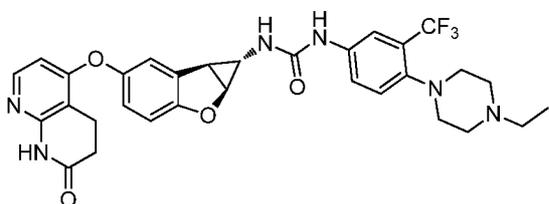
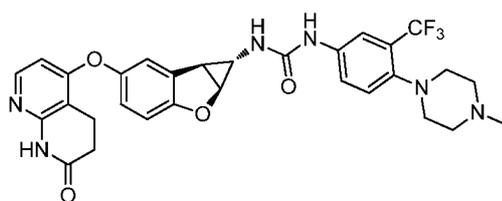
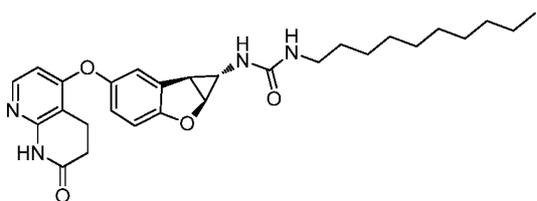
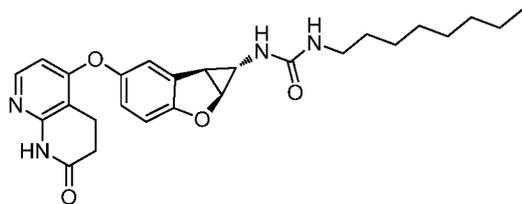
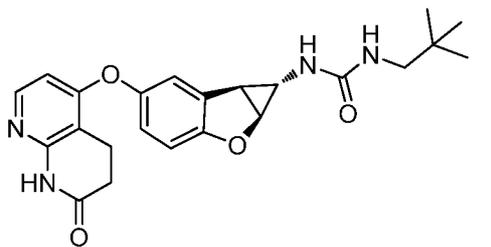
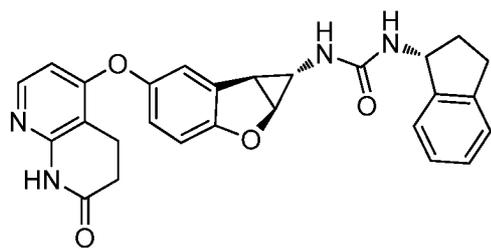
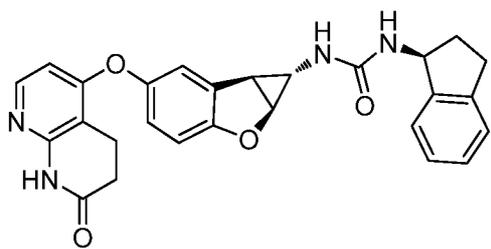












quinasa y/o dímero de Raf quinasa.

- 5 24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer seleccionado del grupo que consiste en melanomas y cáncer de tiroides, adenocarcinoma de Barret, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres hematológicos, cáncer del tracto biliar, cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer de endometrio, cáncer de la sangre, carcinoma de colon del intestino grueso, linfoma histiocítico y adenocarcinoma del pulmón.