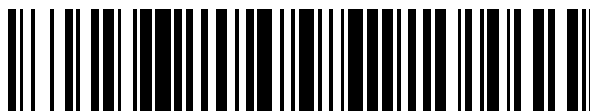


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 868**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/GB2012/052672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061080**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12794745 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2776435**

54 Título: **Piridopirazinas anticáncer a través de la inhibición de FGFR quinasas**

30 Prioridad:

28.10.2011 GB 201118656
28.10.2011 US 201161552888 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2018

73 Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 Cambridge Science Park Milton Road
Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB

72 Inventor/es:

BERDINI, VALERIO;
SAXTY, GORDON;
ANGIBAUD, PATRICK RENÉ;
QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES;
PONCELET, VIRGINIE SOPHIE;
ROUX, BRUNO y
MEERPOEL, LIEVEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 688 868 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

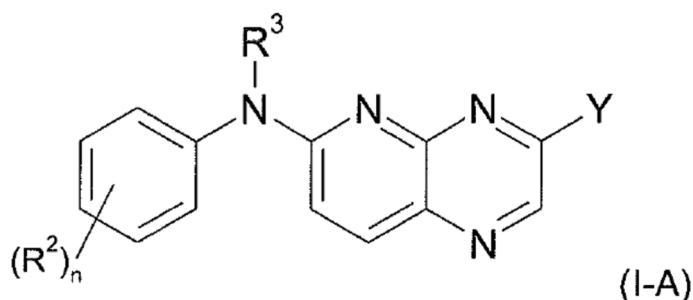
Piridopirazinas anticáncer a través de la inhibición de FGFR quinasas

Campo de la invención

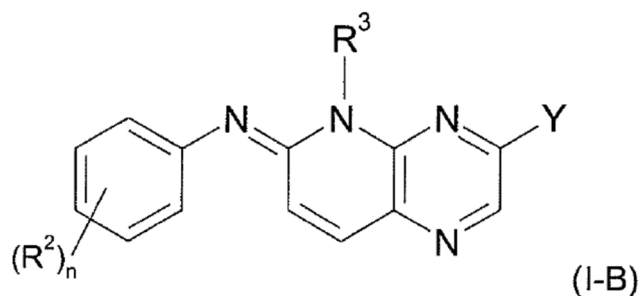
5 La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de piridopirazina, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para la preparación de dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo cáncer.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):

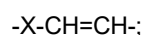
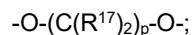


10 o



Incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

15 cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxí C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxí C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxí C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalcoxí C₁₋₄, alcoxí C₁₋₄alquilo C₁₋₄, haloalcoxí C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alcoxí C₁₋₄alquilo C₁₋₄ en donde cada alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxí C₁₋₄alquilo C₁₋₄, R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxí C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxí C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxí C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxí C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical de fórmula:



o



25 en donde R¹⁷ representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2

y X representa O o S;

Y representa -CR¹⁸=N-OR¹⁹ o -E-D;

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que

dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;

5 E representa un enlace, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_n-$, alquenioldiilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con R²², alquenioldiilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con R²², $-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-$, $-\text{O}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{S}(\text{O})_m-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$ o $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$;

10 R¹ representa hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, C₁₋₆alcoxi, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, $-\text{NR}^{4}\text{R}^5$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{4}\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{NR}^{4}\text{R}^5$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{4}\text{R}^5$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, $\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ o alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{Oalquilo C}_{1-6})_2$;

20 R³ representa, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, hidroxialqueno C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆- $\text{C}(=\text{O})-$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alqueno C₂₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}-\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{12}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ o alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{Oalquilo C}_{1-6})_2$;

35 R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;

45 R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre ciano, alquilo C₁₋₆ cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-6}$, alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{haloalquilo C}_{1-6}$ o alquilo C₁₋₆ sustituido con $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆.

55 R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo C₁₋₄- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, alquilo C₁₋₄- $\text{C}(=\text{O})-$, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₄ sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo C₁₋₄ sustituido con -

- 5 C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄ alquilo sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, fenilalquilo C₁₋₆ en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶;
- o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;
- 10 R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, carboxilo, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;
- R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;
- 20 R¹³ representa cicloalquilo C₃₋₈ o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -NR¹⁴R¹⁵;
- R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono o di(alquilo C₁₋₄)amino;
- 25 R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;
- R¹⁸ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈;
- 30 R¹⁹ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-R²⁰; -(CH₂)_n-CN; -(CH₂)_n-CONR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰COR²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰-(CH₂)_s-SO₂-R²¹; -(CH₂)_{r1}-NH-SO₂-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰CO₂R²¹; -(CH₂)_n-SO₂NR²⁰R²¹; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, ciano o amino; en donde dicho alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, pueden estar
- 35 opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R²⁰
- R²⁰ y R²¹ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆ -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno R²⁰ y R²¹ se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;
- 40 R²² y R²³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o hidroxialquilo C₁₋₆;
- m representa independientemente un entero igual a 0, 1 o 2;
- n representa independientemente un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;
- s representa independientemente un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;
- r representa independientemente un entero igual a 1, 2, 3, o 4;
- 45 r1 representa independientemente un entero igual a 2, 3 o 4;
- los N-óxidos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de los mismos.
- Los documentos WO1999/17759, WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947, WO 00/42026, WO2008/138878, WO2004/104003, WO2004/104002, WO2007/079999, WO2007/054556, WO2010/084152, US2005/0272736, US2005/0272728, US2007/0123494, WO2011/135376 los que divulgan cada uno una serie de derivados de heterociclilo.

Descripción detallada de la invención

- A menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (incluyendo los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas (por ejemplo I I-A, I-B, I-C, I-D), subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se definen en el presente documento.
- El prefijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros) como se usa en el presente documento, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Así, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.
- El término "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término "alquilo C₁₋₄", o "alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.
- El término "alqueno C₂₋₄" o "alqueno C₂₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.
- El término "alquino C₂₋₄" o "alquino C₂₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.
- El término "alcoxi C₁₋₄" o "alcoxi C₁₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.
- El término "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" o "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.
- El término "cicloalquilo C₃₋₈", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.
- El término "cicloalqueno C₃₋₈", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un doble enlace carbono-carbono.
- El término "hidroxialquilo C₁₋₄" o "hidroxialquilo C₁₋₆", tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. Los términos "hidroxialquilo C₁₋₄" o "hidroxialquilo C₁₋₆" incluyen por lo tanto monohidroxialquilo C₁₋₄, monohidroxialquilo C₁₋₆ y también polihidroxialquilo C₁₋₄ y polihidroxialquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.
- El término "haloalquilo C₁₋₄" o "haloalquilo C₁₋₆", tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalquilo C₁₋₄" o "haloalquilo C₁₋₆" incluye monohaloalquilo C₁₋₄, monohaloalquilo C₁₋₆ y también polihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos por un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.
- El término "hidroxihaloalquilo C₁₋₄" o "hidroxihaloalquilo C₁₋₆", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. El término "hidroxihaloalquilo C₁₋₄" o "hidroxihaloalquilo C₁₋₆" se refiere por tanto a un alquilo C₁₋₆ o grupo alquilo C₁₋₆ en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno.
- El término hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere

5 a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente y uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ está sustituido por un grupo hidroxilo. El término hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆ incluye por lo tanto monohidroxialcoxi C₁₋₄, monohidroxialcoxi C₁₋₆ y también polihidroxialcoxi C₁₋₄ y polihidroxialcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo de modo que el hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆ pueda tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

10 El término "haloalcoxi C₁₋₄" o haloalcoxi C₁₋₆, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, los términos "haloalcoxi C₁₋₄" o "haloalcoxi C₁₋₆" incluyen monohaloalcoxi C₁₋₄, monohaloalcoxi C₁₋₆ y también polihaloalcoxi C₁₋₄ y polihaloalcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos por un halógeno, de modo que el haloalcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

15 El término "hidroxihaloalcoxi C₁₋₄", tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que el grupo alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término "hidroxialcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno.

20 El término "haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ uno, dos o tres átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno y en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí. Preferiblemente, en uno de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Preferiblemente, haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ significa alquilo C₁₋₄ sustituido con haloalcoxi C₁₋₄.

30 El término hidroxihaloalcoxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término hidroxihaloalcoxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ se sustituyen uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno y en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí.

35 El término "hidroxialquenilo C₂₋₆" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquenilo C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo hidroxilo y en el que alquenilo C₂₋₆ es como se define aquí.

El término "hidroxialquinilo C₂₋₆" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquinilo C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo hidroxilo y en el que alquinilo C₂₋₆ es como se define aquí.

40 El término fenilalquilo C₁₋₆ tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se define aquí que está sustituido con un grupo fenilo.

El término cianoalquilo C₁₋₄ o cianoalquilo C₁₋₆, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí que está sustituido con un grupo ciano.

45 El término "heterociclilo" tal como se utiliza en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario, incluye sistemas de anillo aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. La referencia a 4 a 7 miembros de anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros de anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros de anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando aquí se hace referencia a grupos heterociclilo, el anillo heterociclilo puede, a menos que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute aquí.

Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término "heteroarilo" se utiliza aquí para designar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o

más anillos son no aromáticos, con la condición de que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

5 Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

15 Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazán, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

- a) un anillo de benceno fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- 20 b) un anillo de piridina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- c) un anillo de pirimidina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo de pirrol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- e) un anillo de pirazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo de imidazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 25 g) un anillo de oxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de isoxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de tiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo de isotiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- 30 l) un anillo de furano fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- m) un anillo ciclohexilo fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- n) un anillo de ciclopentilo fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

35 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo [2,1-b] tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo imidazo [1,2-a] imidazol).

40 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a] pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo [1,5-a] piridina).

45 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, tetrahidrotriazolopirazina (por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]

triazolo [4,3-a] pirazina), indolina e indano.

Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Además, cada anillo puede contener hasta cuatro otros heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más habitualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benzotiazolilo y bencilotiazol, indolilo, 3H indolilo, isoindolilo, indolizínilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo adenina[6-aminopurina], guanina[2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo e indolinilo.

El término "grupo no aromático" abarca, a menos que el contexto indique lo contrario, sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo heterocíclico parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en los que la estructura o estructuras anulares contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "totalmente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre átomos del anillo. Los grupos heterocíclico saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina. Los grupos heterocíclico parcialmente saturados incluyen pirazolininas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Ejemplos de grupos heterocíclico no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de anillo de heteroátomo (más habitualmente 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo), usualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclico pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), unidades estructurales tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), unidades estructurales amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), unidades estructurales amida cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), unidades estructurales éster cíclicas (por ejemplo, como en butirólactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidropirano), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquil piperazinas.

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como un isotiazolidina1,1-dióxido, [1,2] tiazinano 1,1-dióxido o [1,2] tiazepano 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos. Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1 pirrolidinilo, 2 pirrolidinilo y 3 pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina.

Los grupos heterocíclico pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos o sistemas de anillos puenteados tales como los análogos de oxa y aza de bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y puenteados, véase *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

Los grupos heterocíclico pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterocíclico pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, típicamente está no sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

El término "carbociclilo" como se usa en la presente memoria descriptiva, a menos que el contexto indique otra cosa, incluye tanto sistemas de anillos aromáticos como no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, el término "grupo carbociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique otra cosa, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, más usualmente de 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros de anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando se hace referencia aquí a grupos carbociclilo, el anillo de carbociclilo puede, a menos que el contexto indique otra cosa, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute en la presente memoria.

El término carbociclilo comprende arilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈.

El término "arilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a grupos carbociclilo aromáticos que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

Siempre que se utilice aquí anteriormente o de aquí en adelante, los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de una lista de numerosas definiciones, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles. Siempre que se utilice aquí anteriormente o de aquí en adelante, un sustituyente particular está sustituido adicionalmente con dos o más grupos, tales como, por ejemplo, hidroxihaloC₁₋₄alquilo, hidroxihaloC₁₋₄alcoxi, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A).

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B).

En una realización, Y representa -CR¹⁸ = N-OR¹⁹. En particular, donde R¹⁸ y R¹⁹ representan alquilo C₁₋₆.

En una realización, Y representa -E-D en donde E representa un enlace.

En una realización, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde cada carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente cada uno sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que cada carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular de 5 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12 (por ejemplo, 5 a 10) miembros en el anillo, en el que dicho carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa fenilo o naftilo, en el que cada fenilo o naftilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

5 En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa pirazolilo (por ejemplo, pirazol-4ilo), en el que dicho pirazolilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹.

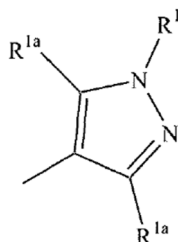
10 En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

15 En una realización, Y representa un heterociclilo bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

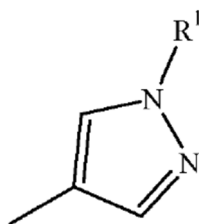
20 En una realización, Y representa un heterociclilo bicíclico aromático de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

En una realización Y representa



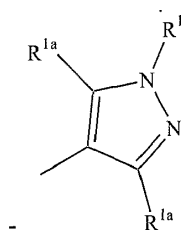
25 en la que R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, S(=O)₂-C₁₋₆ alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(O alquilo C₁₋₆)₂; y cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(Cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor. En una realización R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En una realización R^{1a} es hidrógeno.

35 En una realización, Y representa

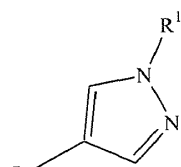


en la que R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos

- hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂or alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂.
- En una realización, E representa un enlace, alqueniido C_{2,4} opcionalmente sustituido con R²², -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -O-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s-o-(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.
- 10 En una realización, E representa un enlace, alqueniido C_{2,4}, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- o -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.
- En una realización, E representa alqueniido C_{2,4}, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- o -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.
- En una realización, E representa un enlace.
- 15 En una realización, Y representa -E-D, en donde E es diferente a un enlace.
- En una realización, Y representa -E-D, en donde E es diferente a un enlace y D representa uno cualquiera de los siguientes:
- un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - fenilo o naftilo, en donde cada fenilo o naftilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo monocíclico de 5 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo monocíclico de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo bicíclico de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un heterociclilo bicíclico aromático de 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;



en donde R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂; y cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(Cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor;



en donde R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂.

En una realización, D es diferente a pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos. Dichos sustituyentes opcionales pueden representar halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)- alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-alquilo C₁₋₆-NR⁴R⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶.

En una realización, E es diferente a un enlace y D es diferente a pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos.

En una realización, E es un enlace y D es 4-pirazolilo opcionalmente sustituido. En una realización, E es un enlace y D es 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo.

En una realización, E es un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una realización, E es diferente a un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una realización, E es diferente a un enlace y D es pirazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, E es un enlace y D es un carbociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo saturado o aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo un fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo, pirolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo; más en particular D es un pirazolilo opcionalmente sustituido; incluso más en particular D es pirazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆.

En una realización R¹ representa hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo

- 5 C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}$ - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O$ alquilo $C_{1-6})_2$.
- 10 En una realización R^1 representa hidrógeno alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$.
- 15 En una realización, R^1 representa hidrógeno.
- En una realización, R^1 representa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , más en particular R^1 representa alquilo C_{1-6} . En una realización R^1 representa metilo.
- 20 En una realización, cada R^2 se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ en la que R^{17} representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2.
- 25 En una realización, cada R^2 se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$;
- En una realización uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, o $-C(=O)-NR^7R^8$, en particular uno o más R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , o halógeno, por ejemplo fluoro.
- 30 En una realización, uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- .
- En una realización n es igual a 0. En una realización n es igual a 1. En una realización n es igual a 2. En una realización n es igual a 3. En una realización n es igual a 4.
- 35 En una realización, n es igual a 2, 3 o 4, en particular n es igual a 3 o 4.
- En una realización n es igual a 2 y un R^2 está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5.
- En una realización n es igual a 2 y un R^2 está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo cada R^2 representa CH_3O- .
- 40 En una realización n es igual a 3 y un R^2 está presente en la posición 2, un R^2 está presente en la posición 3 y un R^2 está presente en la posición 5.
- En una realización n es igual a 3 y un R^2 está presente en la posición 3 y representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ; un R^2 está presente en la posición 5 y representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ; un R^2 está presente en la posición 2 y representea halógeno, por ejemplo fluoro
- 45 En una realización n es igual a 4 y un R^2 está presente en la posición 2, un R^2 está presente en la posición 3, un R^2 está presente en la posición 5 y un R^2 está presente en la posición 6.
- En una realización n es igual a 4 y un R^2 está presente en la posición 3 y representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ; un R^2 está presente en la posición 5 y representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ; un R^2 está presente en la posición 2 y representea halógeno, por ejemplo fluoro, y un R^2 está presente en la posición 6 y representea halógeno, por ejemplo fluoro.
- 50 En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , hidroxialquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido) con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} - alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo en el que cada C_{1-6} alquilo puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^2-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alquilo sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-O-$

C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=NO-R¹², -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-C(=O)- o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OC alquilo C₁₋₆)₂.

- 5 En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=NO-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-C(=O)-.

- 15 En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos átomos de halo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquenilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹³, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂.

- 20 En una realización, R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o R¹³.

- 35 En una realización R³ representa alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹.

- 40 En una realización R³ representa hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, o alquinilo C₂₋₆.

- 45 En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, o alquinilo C₂₋₆. En una realización, R³ representa hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, o alquinilo C₂₋₆.

- 50 En una realización R³ representa hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, o alquinilo C₂₋₆.

En una realización R³ representa hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquinilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹.

En una realización R³ representa alquinilo C₂₋₆. R³ puede representar -CH₂-C≡C-H.

- 55 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₄) sustituido con R⁹. R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido.

- En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₄) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirimidinilo o pirazinilo.
- 5 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa imidazolilo no sustituido (por ejemplo imidazol-2-ilo), pirimidinilo no sustituido (por ejemplo pirimidin-2-ilo), pirazinilo no sustituido, o imidazolilo sustituido con -S(O)₂N(CH₃)₂.
- 10 En una realización R³ representa alquilo C₂₋₆ (por ejemplo -CH₂-C≡C-) sustituido con R⁹. R⁹ puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con un sustituyente alcoxilo C₁₋₄, por ejemplo -OCH₃. R³ puede representar -CH₂-C≡C-(3-metoxi-piridin-2-ilo).
- 15 En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, halo y/o-NR¹⁰R¹¹. En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, halo o-NR¹⁰R¹¹, en donde el grupo alquilo C₁₋₆ es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una realización adicional R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo o-NR¹⁰R¹¹.
- En una realización R³ representa hidroxialquilo C₁₋₆. R³ puede representar -CH₂CH₂OH o-CH₂CH₂CH₂OH.
- En una realización R³ representa hidroxihaloalquilo C₁₋₆, por ejemplo R³ puede representar -CH₂CHOHCF₃.
- En una realización R³ representa alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo R³ puede representar -CH₂CHOHCH₂OCH₃.
- 20 En una realización R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₄) sustituido con R⁹ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹. En particular, R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₄) sustituido con R⁹ en donde R⁹ representa un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirrolidinonilo u oxazolidinonilo, o un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo o triazolilo, o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁶.
- 25 En aún una realización adicional R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹.
- En una realización R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁰R¹¹. En una realización R³ representa -NR¹⁰R¹¹ sustituido con alquilo C₁₋₄, en donde el grupo alquilo C₁₋₆ es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo. En una realización R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ es un grupo etileno (-CH₂CH₂-).
- 30 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo 2-etilo, n-propilo) sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo hidrógeno, isopropilo o -CH₂CF₃).
- 35 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, y uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃ o -CH(CH₃)₂. R³ puede representar CH₂CH₂NHCH₃ o -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂;
- En una realización R³ representa -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂.
- En una realización, R⁹ se selecciona de:
- un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido,
- un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido,
- 40 un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido,
- un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de oxígeno,
- un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno,
- 45 un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno,
- un heterociclilo monocíclico de 6 miembros parcialmente saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido,
- un heterociclilo monocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno,

- un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno,
 un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo,
- 5 un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de azufre,
- 10 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un azufre y un heteroátomo de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene cuatro heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene un oxígeno y dos heteroátomos de nitrógeno,
- 15 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene tres heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno,
- 20 un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de azufre,
 un heterociclilo monocíclico de 7 miembros saturado que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico de 7 miembros saturado que contiene un nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, y fenilo o naftilo, en particular fenilo.
- 25 En una realización, R⁹ representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo. Sustituyentes opcionales pueden representar -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.
- En una realización, R⁹ representa un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridinilo o pirimidinilo. Sustituyentes opcionales pueden representar alcoxi C₁₋₄.
- 30 En una realización, R⁹ representa un heterociclo aromático o saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, piperidinilo, oxazolidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, a 5 o Heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.
- 35 En una realización, R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₆, tal como por ejemplo ciclopropilo, un heterociclilo saturado de 3 miembros, tal como por ejemplo oxiranilo, un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piperidinilo, un heterociclo saturado o aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, o morfolinilo, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo 1H-isoindol-1,3-diona. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄-C(=O)-.
- 40 En una realización, sustituyentes opcionales de R⁹ son hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno, -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, en particular oxo.
- En una realización R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- En una realización R¹⁰ es hidrógeno.
- 45 En una realización R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-R⁶, cianoalquilo C₁₋₆, R⁶, -C(=O)-R₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxilo, o alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆.

En una realización R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno, alquilo C_{-1,6}, hidroxialquilo C_{-1,6}, -C(=O)-alquilo C_{-1,6}, o R⁶. En una realización R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno o alquilo C_{-1,6}.

5 En una realización, R⁶ representa un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo piperazinilo o morfolinilo o tetrahidropiranilo, opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{-1,6}, o alquilo C_{-1,6}-O-C(=O)-.

En una realización, R⁶ representa un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{-1,6}, o alquilo C_{-1,6}-O-C(=O)-.

10 En una realización, R⁶ representa un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros, tal como por ejemplo oxetanilo; o un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros, tal como por ejemplo piperidinilo, o un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros, tal como por ejemplo imidazolilo.

En una realización, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno.

En una realización, R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{-1,6}, por ejemplo metilo.

En una realización, R¹² representa hidrógeno o alquilo C_{-1,4} opcionalmente sustituido con alquilo C_{-1,4}.

15 En una realización, R¹³ representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N o O.

En una realización, R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa de forma independiente hidrógeno o alquilo C_{-1,4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, En una realización, R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa de forma independiente hidrógeno o alquilo C_{-1,4}.

En una realización, R²² y R²³ cada uno representa de forma independiente hidrógeno.

20 En una realización de la invención, n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R² representa alcoxi C_{-1,4}, por ejemplo CH₃O-, o halógeno, por ejemplo fluoro; R³ representa hidroxialquilo C_{-1,6}, hidroxihaloalquilo C_{-1,6}, alquilo C_{-1,6} sustituido con R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alcoxi C_{-1,6}alquilo C_{-1,6} en donde cada alquilo C_{-1,6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C_{-1,6}, alquinilo C_{-2,6} sustituido con R⁹, alquinilo C_{-2,6}; Y representa -E-D em donde E representa un enlace y D representa pirazolilo opcionalmente sustituido.

25 En una realización de la invención, n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R² representa alcoxi C_{-1,4}, por ejemplo CH₃O-, o halógeno, por ejemplo fluoro; R³ representa hidroxialquilo C_{-1,6}, hidroxihaloalquilo C_{-1,6}, alquilo C_{-1,6} sustituido con R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alcoxi C_{-1,6}alquilo C_{-1,6} en donde cada alquilo C_{-1,6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C_{-1,6}, alquinilo C_{-2,6} sustituido con R⁹, alquinilo C_{-2,6}; Y representa -E-D em donde E representa un enlace y D representa pirazolilo sustituido con alquilo C_{-1,6}; R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno o alquilo C_{-1,6}; R⁹ representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, como por ejemplo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo.

35 En una realización de la invención, n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R² representa alcoxi C_{-1,4}, por ejemplo CH₃O-, halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo C_{-1,4}, por ejemplo metilo, o -C(=O)-NR⁷R⁸, por ejemplo -C(=O)-NH-CH₃; R³ representa alquilo C_{-1,6}, por ejemplo metilo o etilo, hidroxialquilo C_{-1,6}, hidroxihaloalquilo C_{-1,6}, cianoalquilo C_{-1,6}, alquilo C_{-1,6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{-1,6} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{-1,6}, alquilo C_{-1,6} sustituido con R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con hidroxilo y R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -S(=O)₂-alquilo C_{-1,6}, alcoxi C_{-1,6}alquilo C_{-1,6} en donde cada alquilo C_{-1,6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C_{-1,6}, alquinilo C_{-2,6} sustituido con R⁹, alquinilo C_{-2,6}; Y representa -E-D em donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo, o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo un heterociclilo saturado o aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en particular D representa pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{-1,6}, más en particular D representa pirazolilo sustituido con alquilo C_{-1,6}.

45 En una realización de la invención, n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R² representa alcoxi C_{-1,4}, por ejemplo CH₃O-, halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo C_{-1,4}, por ejemplo metilo, o -C(=O)-NR⁷R⁸, por ejemplo -C(=O)-NH-CH₃; R³ representa alquilo C_{-1,6}, por ejemplo metilo o etilo, hidroxialquilo C_{-1,6}, hidroxihatoalquilo C_{-1,6}, cianoalquilo C_{-1,6}, alquilo C_{-1,6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{-1,6} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{-1,6}, alquilo C_{-1,6} sustituido con R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con hidroxilo y R⁹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C_{-1,6} sustituido con -S(=O)₂-alquilo C_{-1,6}, alcoxi C_{-1,6}alquilo C_{-1,6} en donde cada alquilo C_{-1,6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C_{-1,6}, alquinilo C_{-2,6} sustituido con R⁹, alquinilo C_{-2,6}; Y representa -E-D em donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo, o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo un heterociclilo saturado o

aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en particular D representa pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{-1,6}, más en particular D representa pirazolilo sustituido con alquilo C_{-1,6}; R¹ representa alquilo C_{-1,6}, hidroxialquilo C_{-1,6}, hidroxihaloalquilo C_{-1,6}, alcoxi C_{1,6}alquilo C_{-1,6} en donde cada alquilo C_{-1,6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{-1,6} sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C_{-1,6} sustituido con -S(=O)₂-alquilo C_{-1,6}, R⁶, alquilo C_{-1,6} sustituido con R⁶, más en particular R¹ representa alquilo C_{-1,6}, por ejemplo metilo; R⁹ representa un heterociclo saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo oxetaniilo; un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo o oxazolidinonilo; un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, o pirazolilo; un heterociclo saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo tetrahidropiraniilo o morfolino; un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, como por ejemplo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo; un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo benzimidazolilo o imidazotetrahidropiridinilo (3H imidazo[4,5-c]4,5,6,7-tetrahidropiridinilo; o cicloalquilo C₃₋₆, tal como por ejemplo ciclopropilo, más en particular R⁹ representa un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirrolidinonilo u oxazolidinonilo, o un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo o triazolilo; R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno, alquilo C_{-1,6}, hidroxialquilo C_{-1,6}, -C(=O)-alquilo C_{-1,6}, o R⁶; en particular R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno, -C(=O)-alquilo C_{-1,6}, o R⁶; R⁶ representa un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros, tal como por ejemplo oxetaniilo; o un heterociclo saturado monocíclico de 6 miembros, tal como por ejemplo piperidinilo; o un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros, tal como por ejemplo imidazolilo; R⁴ y R⁵ representan hidrógeno; R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{-1,6}, por ejemplo metilo, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1,4} opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En una realización, Y es -E-D, en donde E es un enlace y D es un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹, y en donde se aplica uno o más de los siguientes:

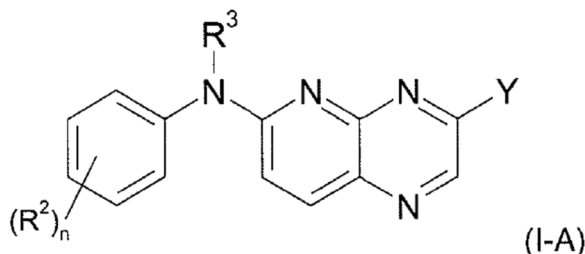
n es 2,

R² es alquiloxi C₁₋₆

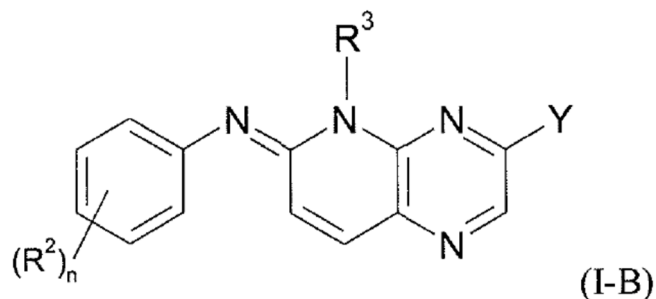
R² está colocado en la posición 3 y 5.

En una realización, Y es -E-D, en donde E es un enlace y D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos, más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos y n es 2, incluso más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R² es alquiloxi C₁₋₆, incluso además en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R² es alquiloxi C₁₋₆ y dicho R² está colocado en la posición 3 y 5.

En una realización se proporcionan compuestos de fórmula (I)



45 o



que incluyen cualquier forma tautómera o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O , o halógeno, por ejemplo flúor;

Y representa -E-D;

- 5 D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, por ejemplo pirazolilo, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

E representa un enlace;

- 10 R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo;

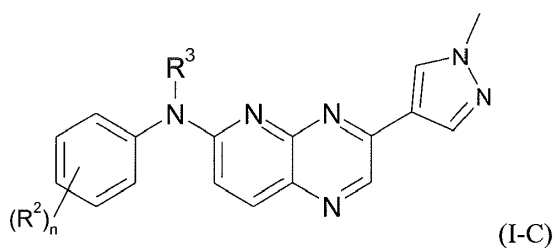
R^3 representa

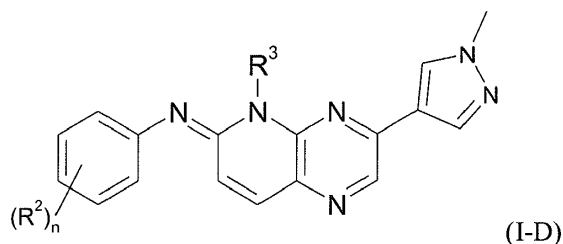
- hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_2OH$, o $-CH_2CH_2CH_2OH$,
- hidroxihaloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CHOHCF_3$,
- 15 • alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , por ejemplo $-CH_2-$ sustituido con imidazol-2-ilo, $-CH_2-$ sustituido con imidazol-2-ilo sustituido en la posición 1 con $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2-$ sustituido con pirimidin-2-ilo, $-CH_2-$ sustituido con pirazin-2-ilo,
- alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2CH_2NHCH_3$ or $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$,
- alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$,
- alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9 , por ejemplo $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-metoxi-piridin-2-ilo})$, o
- 20 • alquinilo C_{2-6} , por ejemplo $-CH_2-C\equiv C-H$; y

n representa independientemente un entero igual a 2, 3 o 4;

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

En una realización se proporcionan compuestos de fórmula (I)





en donde n, R² y R³ son como se definen aquí;

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

- 5 En una realización se proporciona compuestos de fórmula (I-C) o de fórmula (I-D) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

R² representa alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo CH_aO-) o halógeno (por ejemplo fluoro); y

- R³ representa hidroxialquilo C_{-1.6} (por ejemplo -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH), alcoxi C_{1.6}alquilo C_{-1.6} en donde cada
 10 alquilo C_{-1.6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo (por ejemplo -CH₂CHOHCH₂OCH₃),
 hidroxihaloalquilo C_{-1.6} (por ejemplo -CH₂CHOHCF₃), alquilo C_{-1.6} (por ejemplo alquilo C_{1.4}) sustituido con R⁹ (por
 ejemplo en donde R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,
 por ejemplo imidazolilo, pirimidinilo, o pirazinilo opcionalmente sustituido), alquilo C_{-1.6} (por ejemplo alquilo C_{1.4})
 15 sustituido con -NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{-1.6} y haloalquilo
 C_{-1.6} (por ejemplo hidrógeno, iso-propilo o -CH₂CF₃), alquinilo C_{2.6} (por ejemplo -CH₂-C≡C-H) o alquinilo C_{2.6} (por
 ejemplo -CH₂-C≡C-) sustituido con R⁹(por ejemplo R⁹ representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros
 opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo;

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

En una realización se proporciona compuestos de fórmula (I-C) o de fórmula (I-D) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

- 20 R² representa alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo CH₃O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); y

- R³ representa hidroxialquilo C_{-1.6} (por ejemplo -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH), alcoxi C_{1.6}alquilo C_{-1.6} en donde cada
 alquilo C_{-1.6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo (por ejemplo -CH₂CHOHCH₂OCH₃),
 hidroxihaloalquilo C_{-1.6} (por ejemplo -CH₂CHOHCF₃), alquilo C_{1.4} (por ejemplo metilo) sustituido con R⁹ (por ejemplo
 25 en donde R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por
 ejemplo imidazolilo no sustituido (por ejemplo imidazol-2-ilo), pirimidinilo no sustituido (por ejemplo pirimidin-2-ilo),
 pirazinilo no sustituido, o imidazolilo sustituido con -S(O)₂-N(CH₃)₂), alquilo C_{1.4} (por ejemplo -CH₂CH₂-) sustituido con
 -NR¹⁰R¹¹ en donde uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{-1.6}, por ejemplo -CH₃ o -
 30 CH(CH₃)₂(por ejemplo R³ representa -CH₂CH₂NHCH₃ o -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂), alquinilo C_{2.6} (por ejemplo -CH₂-C≡C-
 H) o alquinilo C_{2.6} (por ejemplo -CH₂-C≡C-) sustituido con R⁹ (por ejemplo -CH₂-C≡C-(3-metoxi-piridin-2-ilo); los N-
 óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

En una realización se proporciona compuestos de fórmula (I-C) o de fórmula (I-D) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

- R² representa alcoxi C_{1.4} (por ejemplo CH₃O-) o halógeno (por ejemplo fluoro) o hidroxilo; R³ representa alquilo C_{1.4}
 (por ejemplo -CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-) sustituido con R⁹ (por ejemplo en donde R⁹ representa un heterociclilo
 35 monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo no sustituido (por ejemplo
 imidazol-2-ilo), o triazolilo no sustituido (por ejemplo triazol-3-ilo) o R⁹ representa un heterociclilo monocíclico saturado
 de 5 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo 2-pirrolidinonilo (por ejemplo 2-pirrolidinon-5-ilo o 2-pirrolidinon-
 1-ilo) o 2-oxazolidinonilo (por ejemplo 2-oxazolidinon-5-ilo)) o R³ representa alquilo C_{1.4} (por ejemplo -CH₂CH₂-)
 40 sustituido con -NR¹⁰R¹¹ en donde uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{-1.6}, por ejemplo
 -CH₃ o -CH(CH₃)₂(por ejemplo R³ representa -CH₂CH₂NHCH₃ o -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂), o -C(=O)-alquilo C_{-1.6}, por
 ejemplo -C(=O)-CH₃ (por ejemplo R³ representa -CH₂CH₂NH-C(=O)-CH₃), o R⁶ (por ejemplo en donde R⁶ representa
 un heterociclo saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo oxetanilo)); n es 2,3, o 4;

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

- 45 En una realización se proporciona compuestos de fórmula (I-C) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

- 5 R^2 representa alcoxi C_{1-4} (por ejemplo CH_3O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); R^3 representa alquilo C_{1-4} (por ejemplo $-CH_2-$) sustituido con R^9 (por ejemplo en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo no sustituido (por ejemplo imidazol-2-ilo)) o R^3 representa alquilo C_{1-4} (por ejemplo $-CH_2CH_2-$) sustituido con $-NR^{10}R^{11}$ en donde uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$ (por ejemplo R^3 representa $-CH_2CH_2NHCH_3$); en particular R^3 representa alquilo C_{1-4} (por ejemplo $-CH_2-$) sustituido con R^9 (por ejemplo en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo no sustituido (por ejemplo imidazol-2-ilo)); n es 2, 3, o 4, en particular 3;

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

- 10 En una realización se proporciona compuestos de fórmula (I-C) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

R^2 representa alcoxi C_{1-4} (por ejemplo CH_3O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); y

- 15 R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} (por ejemplo $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$), alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo (por ejemplo $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$), hidroxihaloalquilo C_{1-6} (por ejemplo $-CH_2CHOHCF_3$), alquilo C_{1-6} (por ejemplo alquilo C_{1-4}) sustituido con R^9 (por ejemplo en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo, pirimidinilo, o pirazinilo opcionalmente sustituido), alquilo C_{1-6} (por ejemplo alquilo C_{1-4}) sustituido con $-NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo hidrógeno, iso-propilo o $-CH_2CF_3$), alquinilo C_{2-6} (por ejemplo $-CH_2-C\equiv C-H$) o alquinilo C_{2-6} (por ejemplo $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9 (por ejemplo R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo;

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

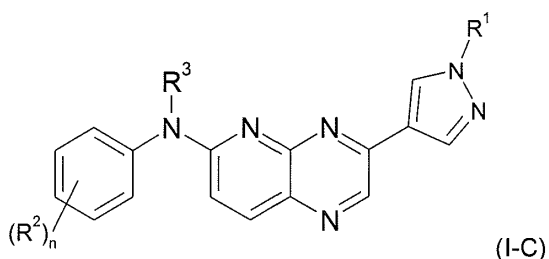
En una realización se proporciona compuestos de fórmula (I-D) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde:

- 25 R^2 representa alcoxi C_{1-4} (por ejemplo CH_3O-) o halógeno (por ejemplo fluoro); y

R^3 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo alquilo C_{1-4}) sustituido con $-NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo hidrógeno, iso-propilo o $-CH_2CF_3$) (por ejemplo R^3 representa $-CH_2CH_2NHCH_3$ o $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$);

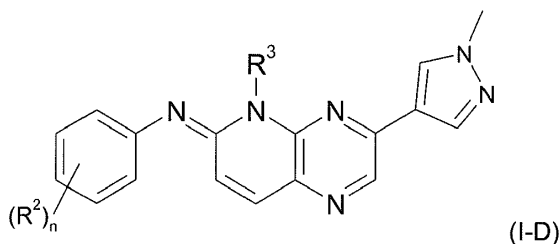
los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

- 30 En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-C):



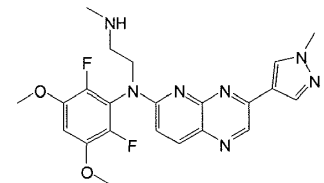
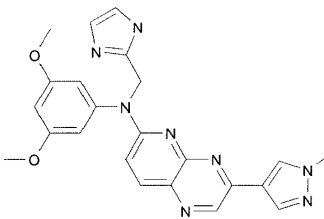
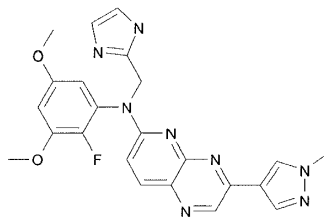
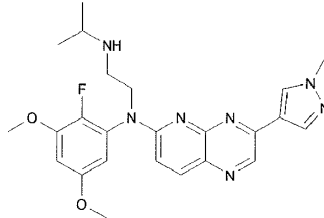
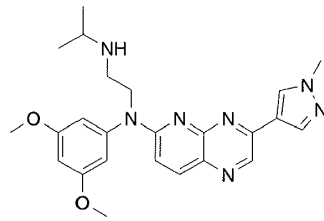
en donde n, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen aquí.

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-D):



- 35 en donde n, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen aquí.

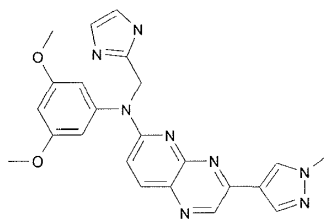
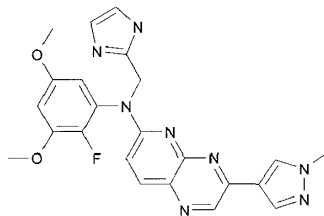
En una realización, la presente invención se refiere a uno cualquiera de los siguientes compuestos

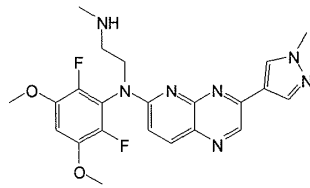


5

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

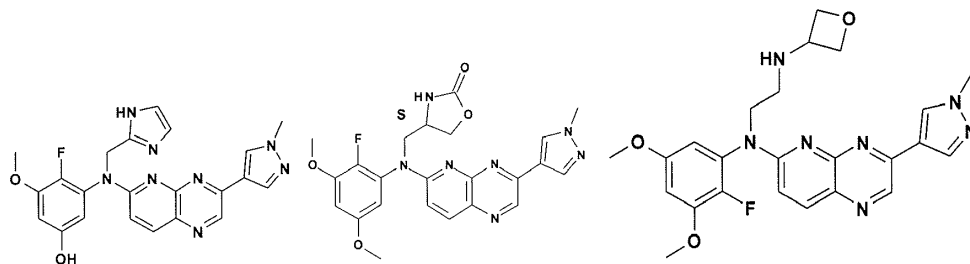
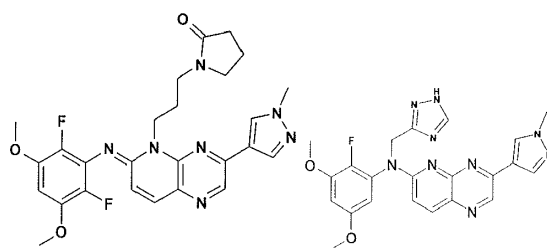
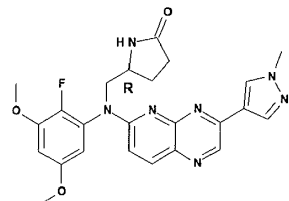
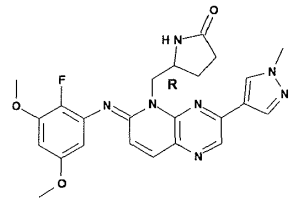
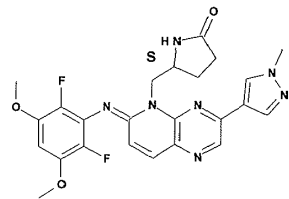
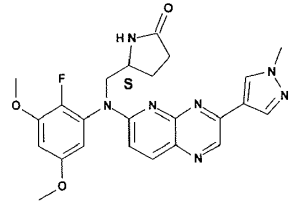
En una realización, la presente invención se refiere a uno cualquiera de los siguientes compuestos

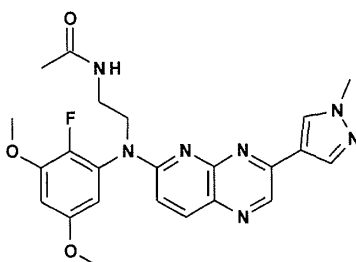




un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a uno cualquiera de los siguientes compuestos





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

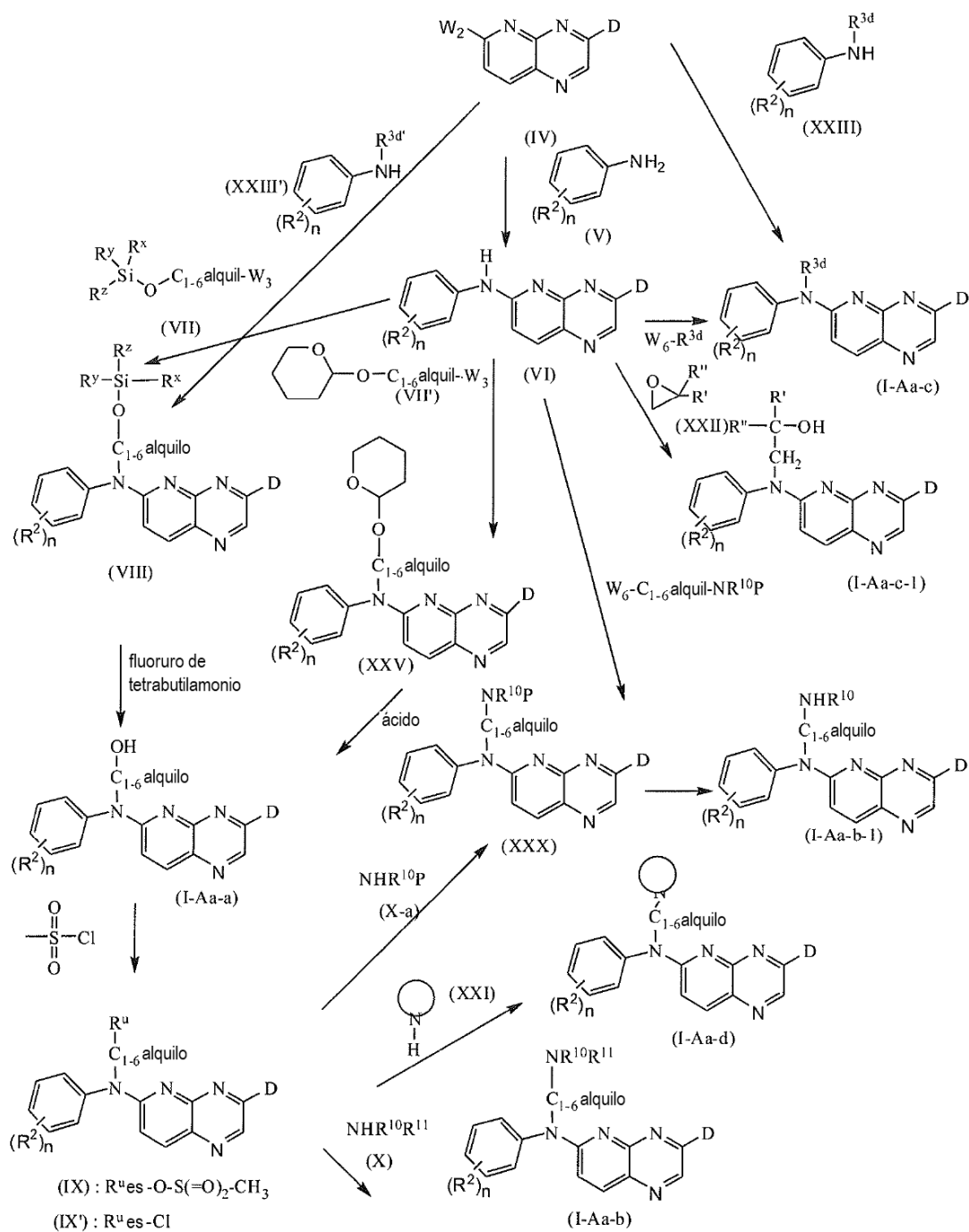
5 Para evitar dudas, debe entenderse que cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para un sustituyente se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para uno o más, preferiblemente, todos los demás sustituyentes como se definen aquí y que todas estas realizaciones son abarcadas por esta solicitud.

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

10 En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de los mismos como se definen aquí.

En general, los compuestos de fórmula (I-A) en donde Y es D (E es un enlace), dichos compuestos siendo representados por la fórmula (IAa), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1.

Esquema 1



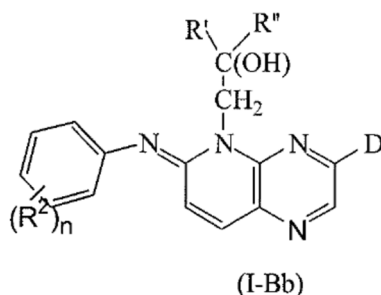
En el esquema 1, un intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como tert-butóxido o Cs₂CO₃, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un solvente o mezcla de solventes adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter y agua o N-metil-pirrolidona o dioxano y N-metil-pirrolidona, que da como resultado un intermedio de fórmula (VI). O alternativamente un intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo n-propanol, y opcionalmente en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico. O alternativamente, un intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en presencia de bis(trimetilsilil)amida de potasio en presencia de un solvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. Dicho intermedio de fórmula (VI) puede hacerse reaccionar después con un intermedio de fórmula (VII) en donde W₃ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y donde R^x y R^y representan alquilo C₁₋₄ y R^z representa alquilo C₁₋₆ o fenilo, por ejemplo R^x y R^y

representan CH_3 y R^2 representa $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o fenilo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII). Este tipo de reacción también se puede realizar para introducir un grupo -alquilo $\text{C}_{-1.6}\text{-O-Si}(\text{R}^x)(\text{R}^y)(\text{R}^z)$ en un anillo R^9 apropiado dentro de la definición de R^3 o una unidad estructural D apropiada. El intermedio resultante puede reaccionar entonces con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, para dar como resultado un compuesto de fórmula (I) en donde el anillo R^9 apropiado está sustituido con hidroxialquilo $\text{C}_{-1.6}$ o la unidad estructural D apropiada está sustituida con hidroxialquilo $\text{C}_{-1.6}$. Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) o compuestos intermedios de fórmula (VIII) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) o un compuesto intermedio de fórmula (IV) en el que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado con un intermedio de fórmula (XXIII') en la que R^{3a} representa alquilo $\text{C}_{1.6}\text{-O-Si}(\text{R}^x)(\text{R}^y)(\text{R}^z)$ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano. Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa -alquilo $\text{C}_{1.6}\text{-OH}$, representados por la fórmula (Ia-a) o compuestos de fórmula (Ia-a) en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado, por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también puede realizarse en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético o HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano. Alternativamente, un intermedio de fórmula (VI) puede reaccionar con un intermedio de fórmula (VII') en donde W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXV) que puede entonces desprotegerse en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o isopropanol, para dar un compuesto de fórmula (I-Aa-a). Los compuestos de fórmula (I-Aa-a) o compuestos de fórmula (I-Aa-a) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado se pueden hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, diisopropiletanamina o N,N-dimetil-4-aminopiridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano, para dar como resultado un intermedio de fórmula (IX) (derivado de mesilato) o un intermedio de fórmula (IX') (derivado de cloruro) o intermedios de fórmula (IX) o (IX') en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermedios de fórmula (IX) o (IX') en donde alquilo $\text{C}_{-1.6}$ representa alquilo $\text{C}_{3.6}$. Para algunas variantes de intermedios de fórmula (IX) o (IX'), por ejemplo en donde alquilo $\text{C}_{-1.6}$ representa alquilo $\text{C}_{-1.6}$ puede ser preferible realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermedios de fórmula (IX) o (IX') pueden hacerse reaccionar después con un intermedio de fórmula (X) para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo $\text{C}_{1.6}$ sustituido con $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-Aa-b) o compuestos de fórmula (I-Aa-b) en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, K_2CO_3 , Na_2CO_3 o hidruro de sodio y opcionalmente un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, 1-metilpirrolidiona, un alcohol adecuado, por ejemplo 1-butanol y similares. Este tipo de reacción también se puede realizar con una sal adecuada del intermedio de fórmula (X), por ejemplo, sal de HCl del intermedio de fórmula (X), o se puede realizar en la presencia de yoduro de potasio. De esta manera se pueden obtener compuestos en los que R^3 representa yodoalquilo $\text{C}_{1.6}$. Los compuestos de fórmula (Ia-b) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I-Aa-b) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de R^9 , estando dicho anillo representado por la fórmula (XXI) o una sal adecuada de un intermedio de fórmula (XXI), en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidiona, o un alcohol, por ejemplo 1-butanol, opcionalmente en la presencia de yoduro de potasio o una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , K_2CO_3 o trietilamina, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-Aa-d). Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un intermedio de fórmula (X-a) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXX) que puede desprotegerse a un compuesto de fórmula (I-Aa-b-1) en la presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o un alcohol, por ejemplo metanol. Los compuestos intermedios de fórmula (XXX) también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula W_6 -alquilo $\text{C}_{1.6}\text{-NR}^{10}\text{P}$ en el que W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-\text{O-S}(=\text{O})_2\text{-CH}_3$, y P es como se ha definido anteriormente, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un solvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-Aa-d) o (I-Aa-b-1) también pueden prepararse haciendo reaccionar respectivamente un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula W_6 -alquilo $\text{C}_{1.6}\text{-N-ciclo}$ o W_6 -alquilo $\text{C}_{1.6}\text{-NHR}^{10}$ donde W_6 es como se definió anteriormente.

Los intermedios de fórmula (VI) pueden reaccionar con W_6-R^{3d} en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, cloro y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$ o p-toluenosulfonato y R^{3d} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo $-CH_2-C_3H_5$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 , terc-butóxido de potasio o hidróxido de potasio, opcionalmente un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, agua o acetonitrilo, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-Aa-c). De esta manera, también se pueden preparar compuestos de fórmula (I-Aa-c) en la que R^3 representa $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con cloruro de dimetilsulfamilo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Este tipo de reacción también puede usarse para preparar un intermedio en el que la unidad estructural R^{3d} está protegida por un grupo protector apropiado, tal como, por ejemplo, trifenilmetilo o $-CH_2-O-CH_2-CH_2-Si(CH_3)_3$, que luego puede desprotegerse a un compuesto de fórmula (I-Aa-c) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o acetonitrilo, o por reacción con un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también puede usarse para preparar un compuesto de fórmula (I-Ba) (véase aquí más adelante).

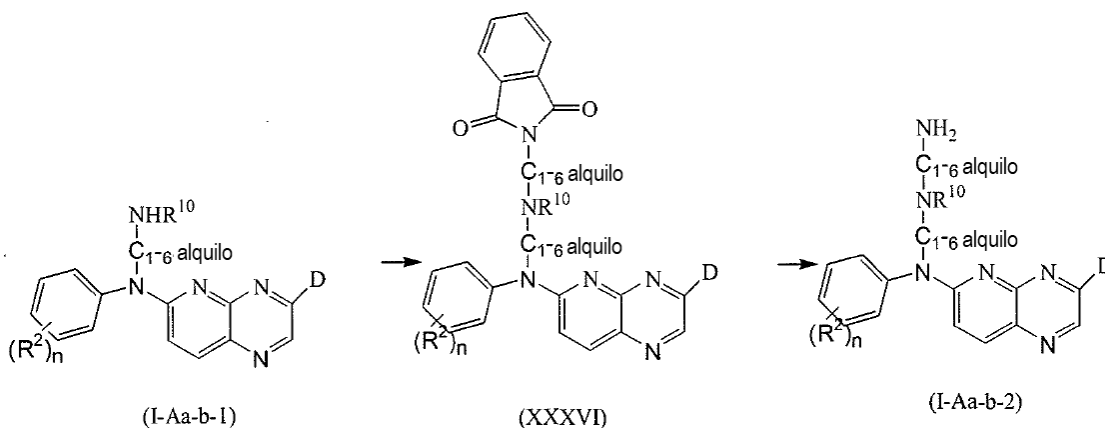
Compuestos de fórmula (I-Aa-c) en la que R^{3d} representa $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$ en el que R' representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y R'' representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, estando representados dichos compuestos por Fórmula (I-Aa-c-1), puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (XXII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 o hidróxido de potasio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o agua. Este tipo de reacción también se puede usar para preparar un compuesto de fórmula (I-Bb).



Este tipo de reacción también se puede usar para introducir un grupo $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$ en una unidad estructural D.

Los compuestos de fórmula (I-Aa-b) en la que R^{11} es alquilo C_{1-6} sustituido con amino, siendo representados dichos compuestos por la fórmula (I-Aa-b-2), pueden prepararse también de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1A.

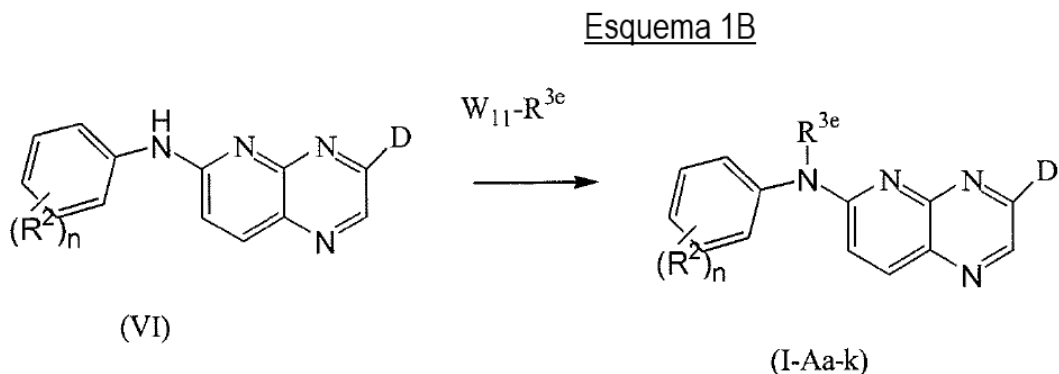
Esquema 1A



En el Esquema 1A, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-Aa-b-1) con N-(haloalquil C_{1-6})ftalimida en la

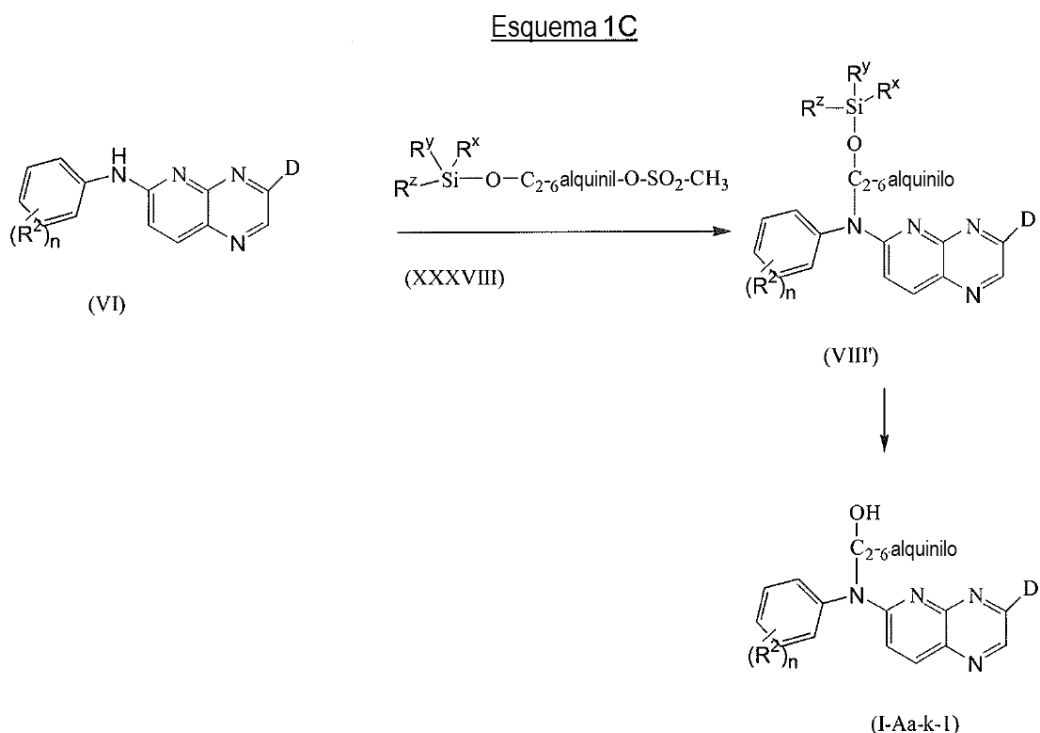
presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXVI) que puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-Aab-2) por reacción con hidrazina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

- 5 Los compuestos de fórmula (I-Aa) en la que R^3 representa alquínilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, pudiendo representarse dichos compuestos de fórmula (I-Aa-k), pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 1B.



- 10 En el Esquema 1B, se hace reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula $W_{11}-R^{3e}$ en la que R^{3e} representa alquínilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. El intermedio $W_{11}-R^{3e}$ en el que W_{11} representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, se puede preparar haciendo reaccionar el correspondiente derivado de alcohol con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o 4-dimetilaminopiridina y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

- 15 Los compuestos de fórmula (I-Aa-k), en la que R^{3e} representa alquínilo C_{2-6} sustituido con hidroxilo, pudiendo representarse dichos compuestos por la fórmula (I-Aa-k-1), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1C.

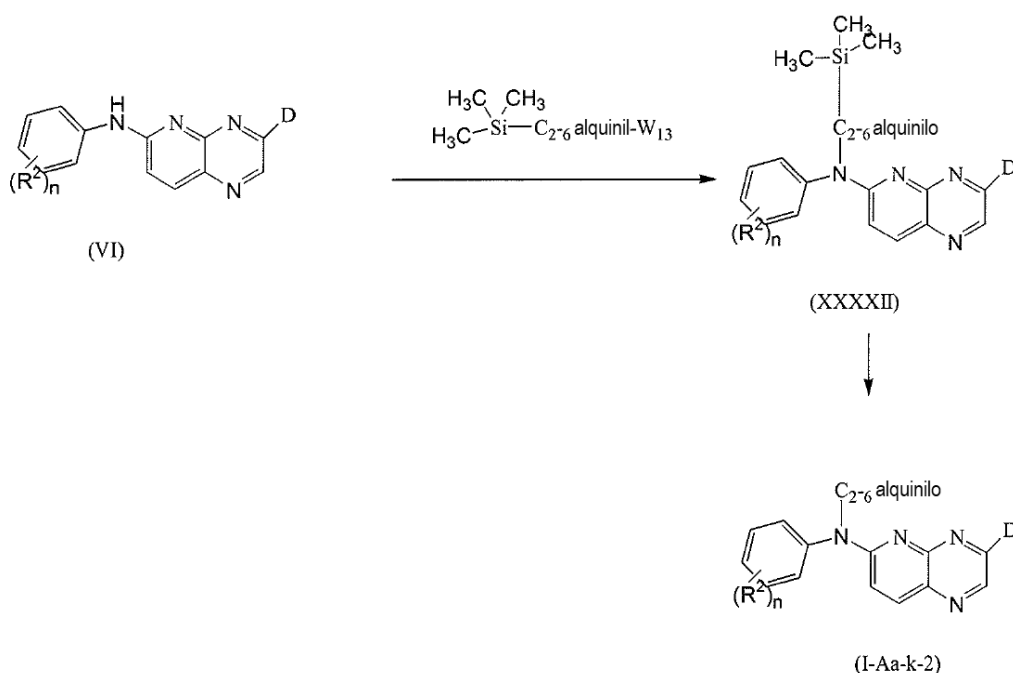


5 En el Esquema 1C, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (XXXVIII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII'), que se convierte en un compuesto de fórmula (I-Ak-1) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Esta reacción también puede realizarse con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Alternativamente, en lugar de un intermedio de fórmula (XXXVIII), también se puede usar halo-C₂₋₆alquil-O-Si(R^x)(R^y)(R^z).

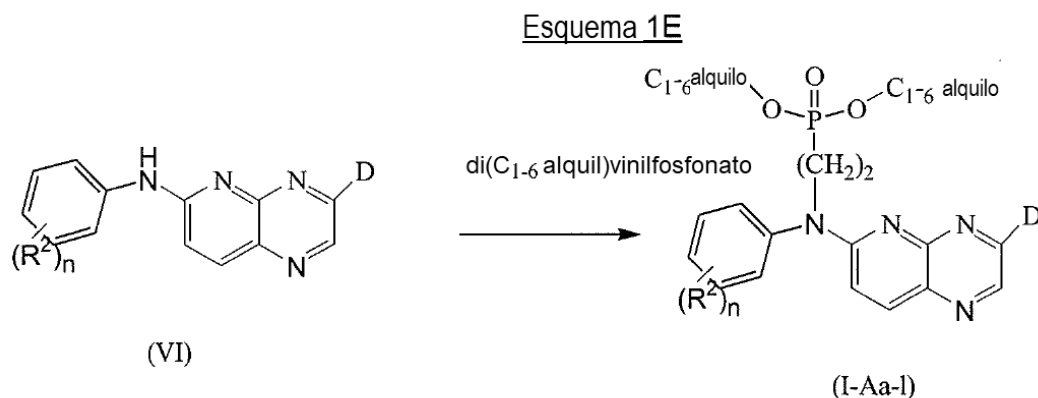
10 Los compuestos de fórmula (I-Aa-k), en la que R^{3e} representa alquínilo C₂₋₆, siendo dichos compuestos representados por la fórmula (I-Aa-k-2), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1D.

Esquema1D



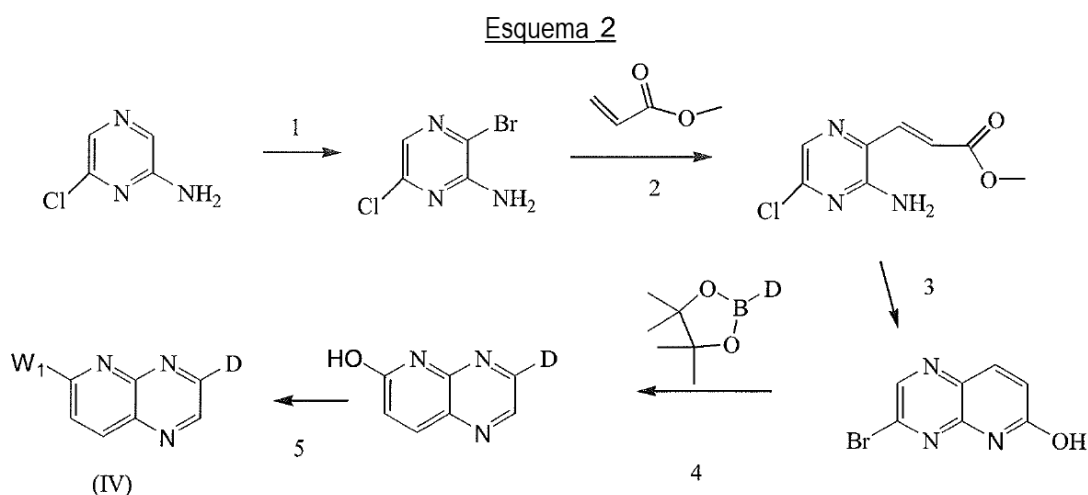
15 En el Esquema 1D, se prepara un compuesto de fórmula (I-Aa-k-2) desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXXXII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Dicho intermedio de fórmula (XXXXII) se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con W₁₃-C₂₋₆alquilil-Si(CH₃)₃ en donde W₁₃ es un grupo saliente adecuado, como por ejemplo halógeno, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

20 Los compuestos de fórmula (I-Aa), en la que R³ representa etilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquil)₂, pudiendo representarse dichos compuestos de fórmula (I-Aa-l), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1E.



En el esquema 1E, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con di(alquilo C₁₋₆)vinilfosfonato en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia-1).

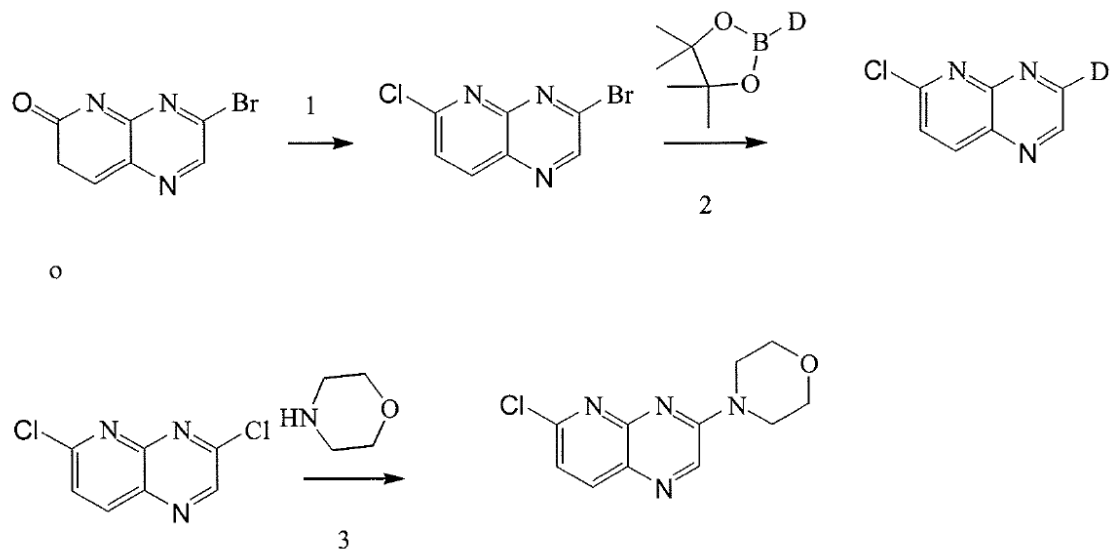
- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (IV) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2.



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

- 1 : en presencia de un agente introductor del grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo N-bromosuccinimida, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloroformo (W^a representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo un halo, por ejemplo cloro).
- 2 : en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0), una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.
- 3 : en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HBr/ácido acético.
- 4 : en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano y agua.
- 5 : en presencia de un agente introductor del grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo $POCl_3$.

Los compuestos intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2A.

Esquema 2A

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

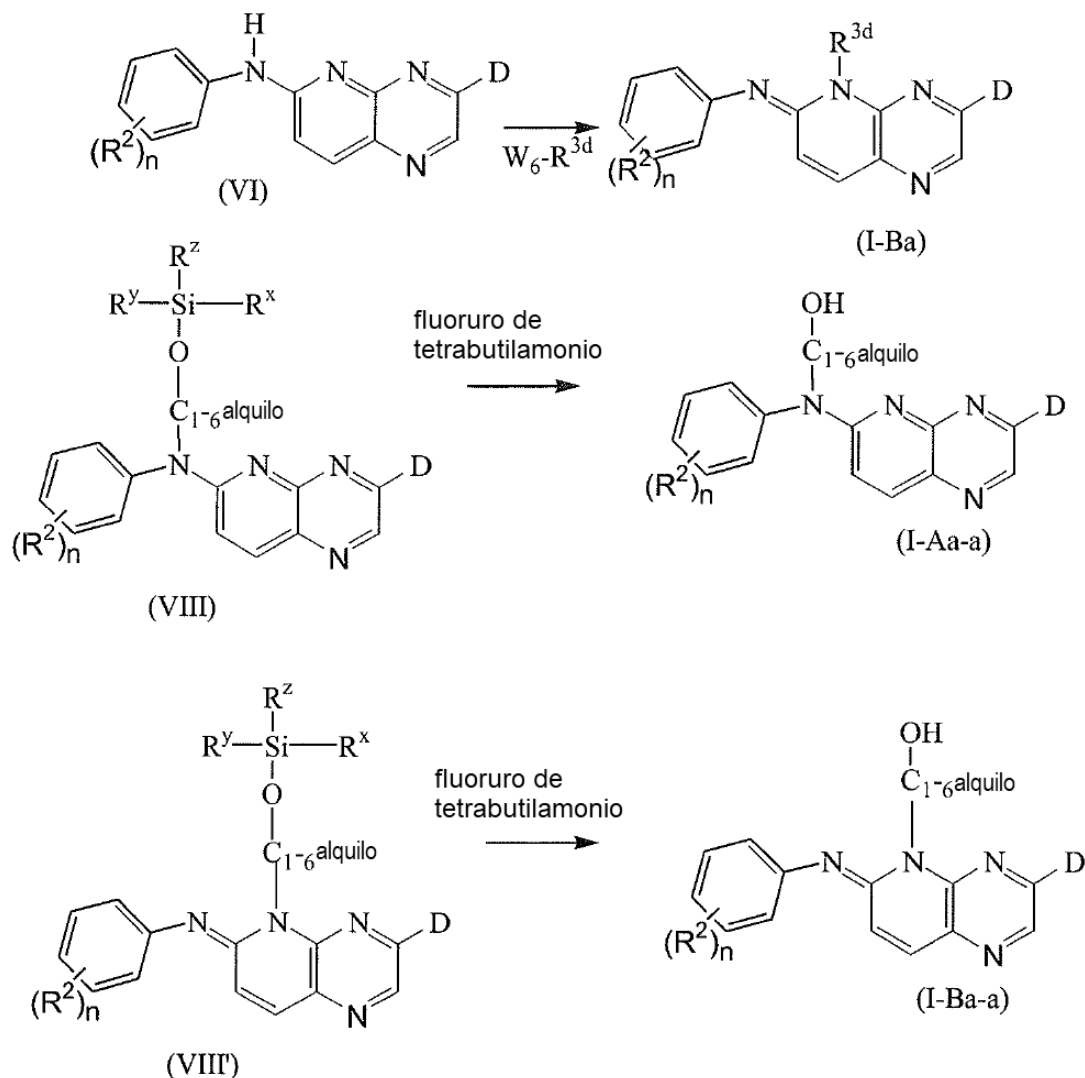
1: en presencia de POCl_3 y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o 1,2-dicloroetano.

2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano y agua, dimetiléter. O

3: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

En general, los compuestos de fórmula (I-B) en donde Y es D (E es un enlace), estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-Ba), se pueden preparar de acuerdo con las siguientes reacciones en el Esquema 3.

Esquema 3

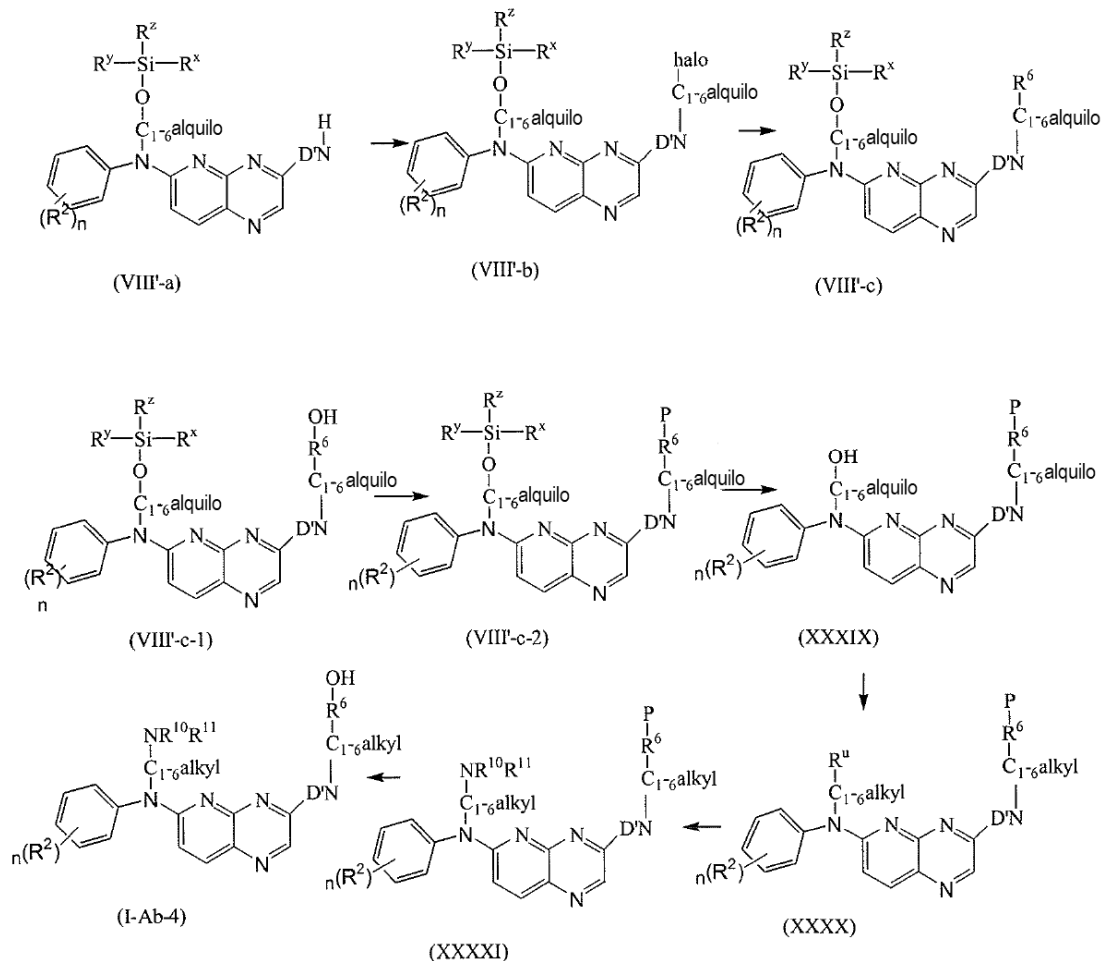


En el Esquema 3, un intermedio de fórmula (VI) puede reaccionar con W_6-R^3 en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$ o p-toluenosulfonato, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de potasio o hidruro de sodio, y opcionalmente un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano y agua o N,N-dimetilformamida, que da como resultado un compuesto de fórmula (I-Ba).

Los intermedios de fórmula (VIII) puede reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, que da como resultado un compuesto de fórmula (I-Aa-a). Este tipo de reacción también se puede usar para preparar un compuesto de fórmula (I-Ba-a).

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII') en donde D es una unidad estructural de anillo que contiene un átomo de nitrógeno, se pueden hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4.

Esquema 4



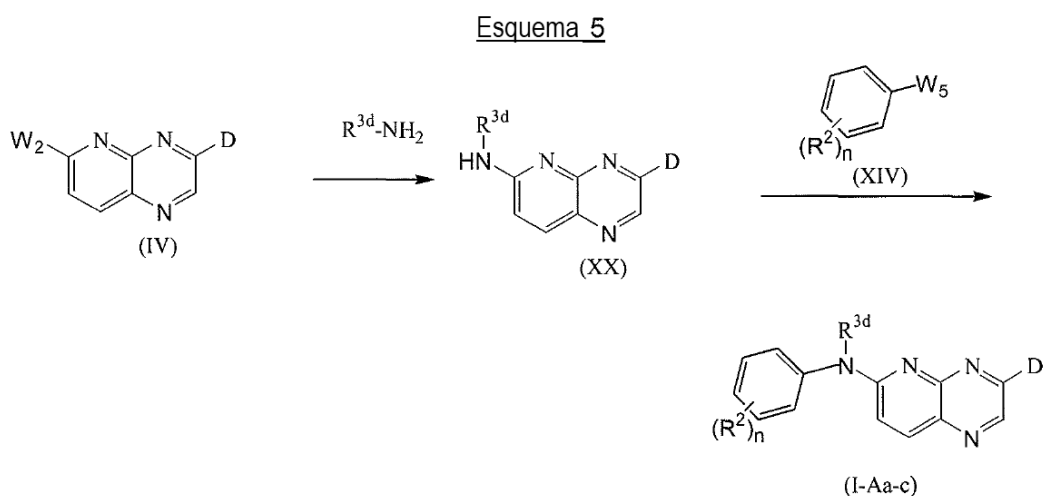
En el Esquema 4, la unidad estructural D'N representa una unidad estructural -D en donde la unidad estructural de anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los intermedios de fórmula (VIII') en la que D represente D'HN, siendo representados dichos intermedios por la fórmula (VIII'-a), pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (VIII'-b) por reacción con W_{12} - halo alquilo C_{1-6} en el que W_{12} representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Dichos intermedios de fórmula (VIII'-b) pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (VIII'-c) por reacción con R^6 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Cuando en un intermedio de fórmula (VIII'-c) el R^6 lleva un grupo hidroxilo como en un intermedio de fórmula (VIII'-c-1), entonces dicho grupo hidroxilo puede estar protegido por un grupo protector adecuado P, tal como para $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{C}(=\text{O})-\text{W}_{12}$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII'-c-2) que puede convertirse en un intermedio de fórmula (XXXIX) mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dicho intermedio de fórmula (XXXIX) se puede convertir en un intermedio de fórmula (XXXX) en donde R^u representa $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, por reacción con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermedios de fórmula (XXXX) en donde alquilo C_{1-6} representa alquilo C_{3-6} . Para algunas variantes de intermedios de fórmula (XXXX), por ejemplo en donde alquilo C_{1-6} representa alquilo C_{1-2} , puede ser preferible realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermedios de fórmula (XXXX) pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (XXXXI) por reacción con un intermedio de fórmula (X) en un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Dicho intermedio de fórmula (XXXXI) se puede desproteger entonces en un compuesto de fórmula (I-Aa-b-4) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta en la técnica reconocer para qué

otras unidades estructurales de anillo D también se aplican las reacciones descritas.

- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (VIII') también pueden hacerse reaccionar para preparar compuestos de la presente invención de acuerdo con los esquemas de reacción presentados en el Esquema 1. Se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta reconocer en qué condición y para las cuáles definiciones de R¹ en la unidad estructural de anillo D un grupo protector puede ser apropiado para las reacciones que deben llevarse a cabo. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R¹ puede protegerse con un tert-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^{1a} puede estar protegido con un grupo -C(=O)-O-C(CH₃)₃.

También se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

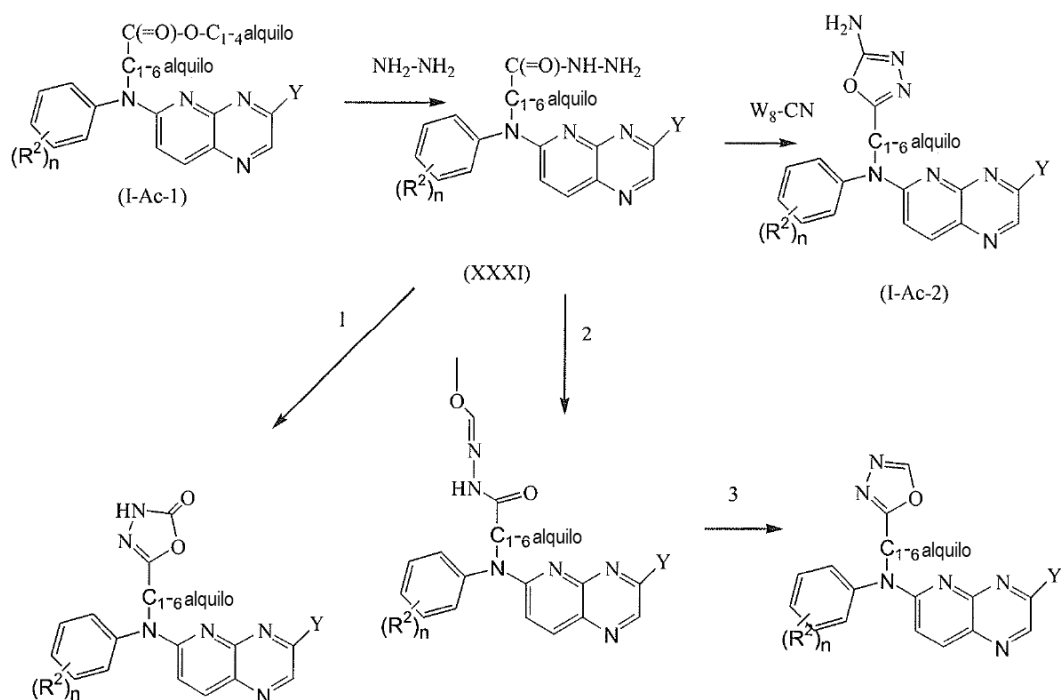
- 10 Los compuestos de fórmula (I-Aa-c) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5.



- 15 En el Esquema 5, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con R^{3d}-NH₂ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butoxido de sodio y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XX) que se hace reaccionar en una etapa siguiente con un intermedio de fórmula (XIV) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino- tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butoxido de sodio y un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, etilenglicol dimetiléter.
- 20

Los compuestos de fórmula (I) en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 5-amino-1,3,4-oxadiazolilo o con 1,3,4-oxadiazolilo o con 2(3H)-1,3,4-oxadiazolonilo puede prepararse de acuerdo con el Esquema 6 de reacción a continuación.

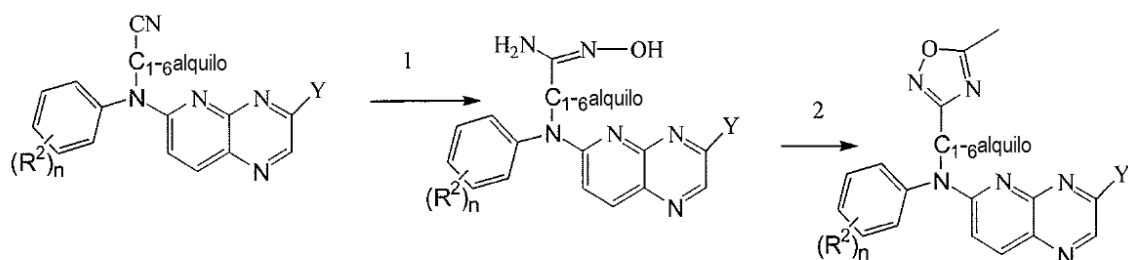
Esquema 6



En el Esquema 6, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-Ac-1) con $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXI), que después se hace reaccionar en una etapa siguiente con $\text{W}_8\text{-CN}$, en donde W_8 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano. Los intermedios de fórmula (XXXI) puede reaccionar además como se describe en la etapa 1 en el esquema anterior en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano. O los intermedios de fórmula (XXXI) pueden reaccionar como se describe en la etapa 2 en el esquema anterior en presencia de trimetilortoformiato. El intermedio resultante puede reaccionar adicionalmente como se describe en la etapa 3 en el esquema anterior en presencia de xileno.

El Esquema de reacción 6 A describe la preparación de compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo.

Esquema 6A



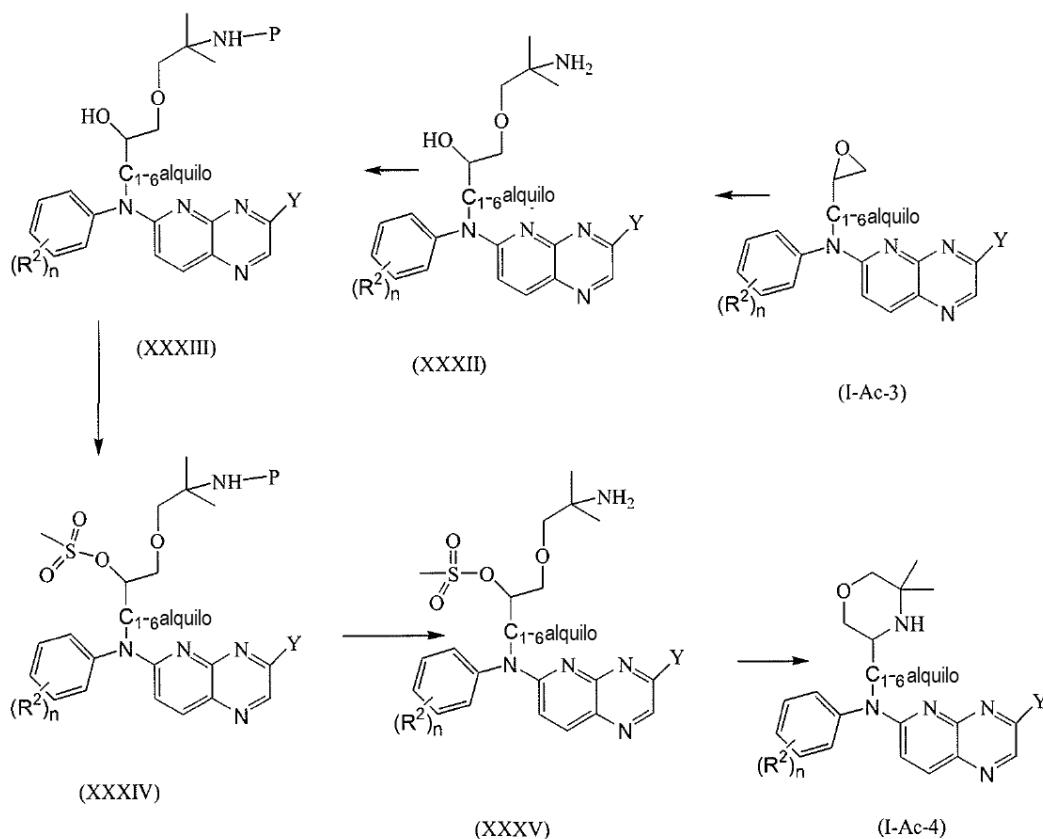
En el Esquema 6A, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de hidroxilamina HCl, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

2 ; en presencia de etóxido de sodio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 3,3-dimetil-morfolina pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7.

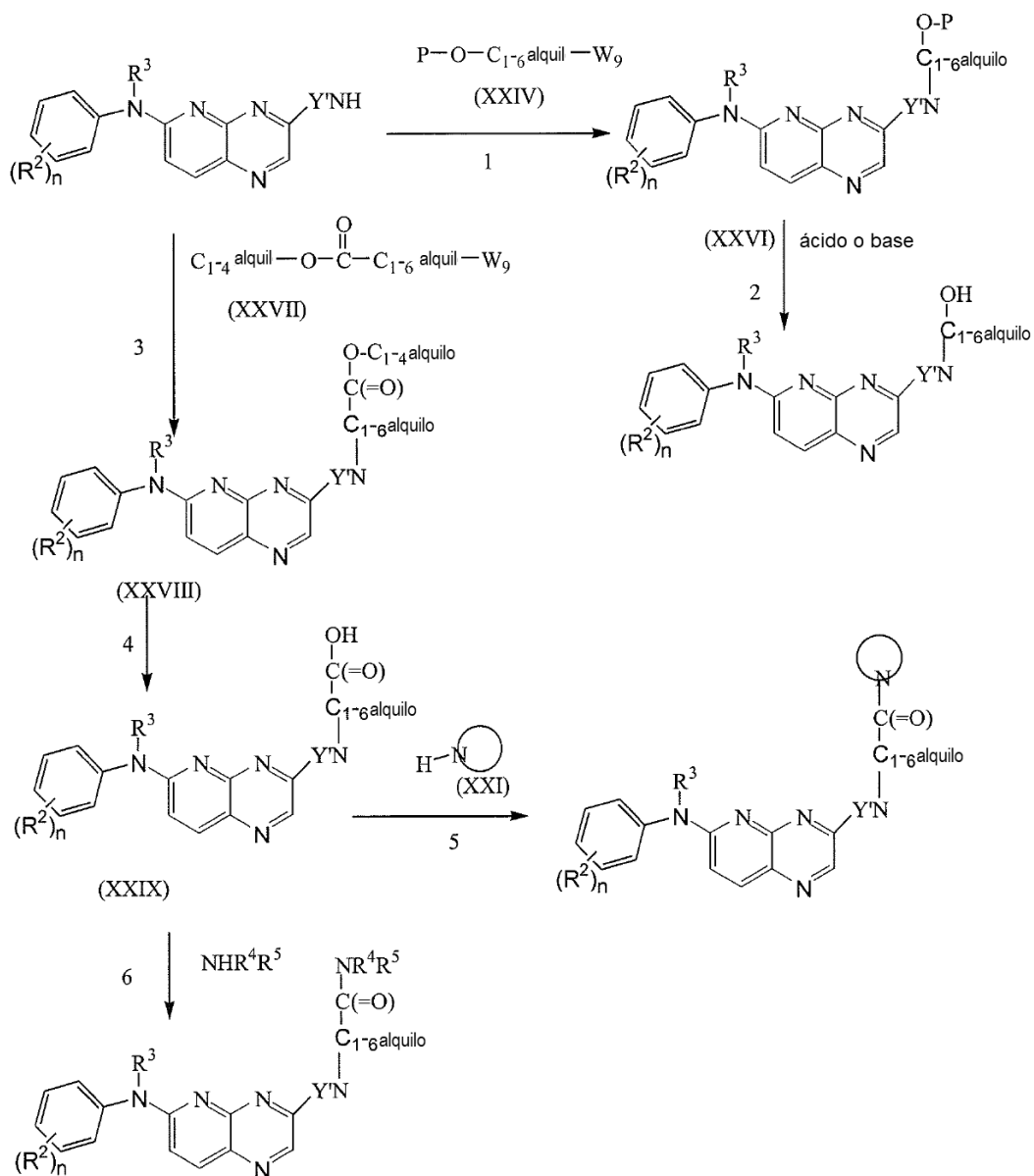
Esquema 7



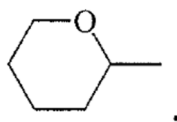
- 5 En el Esquema 7, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-Ac-3) con 2-amino-2-metil-1-propanol en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH y en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXII), cuya unidad estructural NH_2 está protegida por un grupo protector P adecuado, tal como por ejemplo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, por reacción con, por ejemplo, bicarbonato de di-tert-butilo en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, y una base adecuada, tal como por ejemplo $NaHCO_3$, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXIII). En la siguiente etapa, dicho intermedio se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, y una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXIV). En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermedios de fórmula (XXXIV) en donde alquilo C₁₋₆ representa alquilo C₃₋₆. Para algunas variantes de intermedios de fórmula (XXXIV), por ejemplo en donde alquilo C₁₋₆ representa alquilo C₁₋₂ puede ser preferible realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermedios de fórmula (XXXIV) se convierten en un intermedio de fórmula (XXXV) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. El compuesto intermedio de fórmula (XXXV) se convierte en un compuesto de fórmula (I-Ac-4) por reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y trietilamina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

Como ya se ha mostrado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o algunos de los intermedios descritos anteriormente se pueden preparar desprotegiendo los correspondientes compuestos protegidos. Otras reacciones de protección-desprotección se muestran en el siguiente Esquema de reacción 8.

Esquema 8



En el Esquema 8, la unidad estructural Y'N representa una unidad estructural -E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidroxialquilo C₁₋₆, se pueden preparar desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXVI) en la presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente desililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, o tetrahidrofurano (etapa 2). Los compuestos intermedios de fórmula (XXVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es hidrógeno con un intermedio de fórmula (XXIV) en donde W₉ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃ o

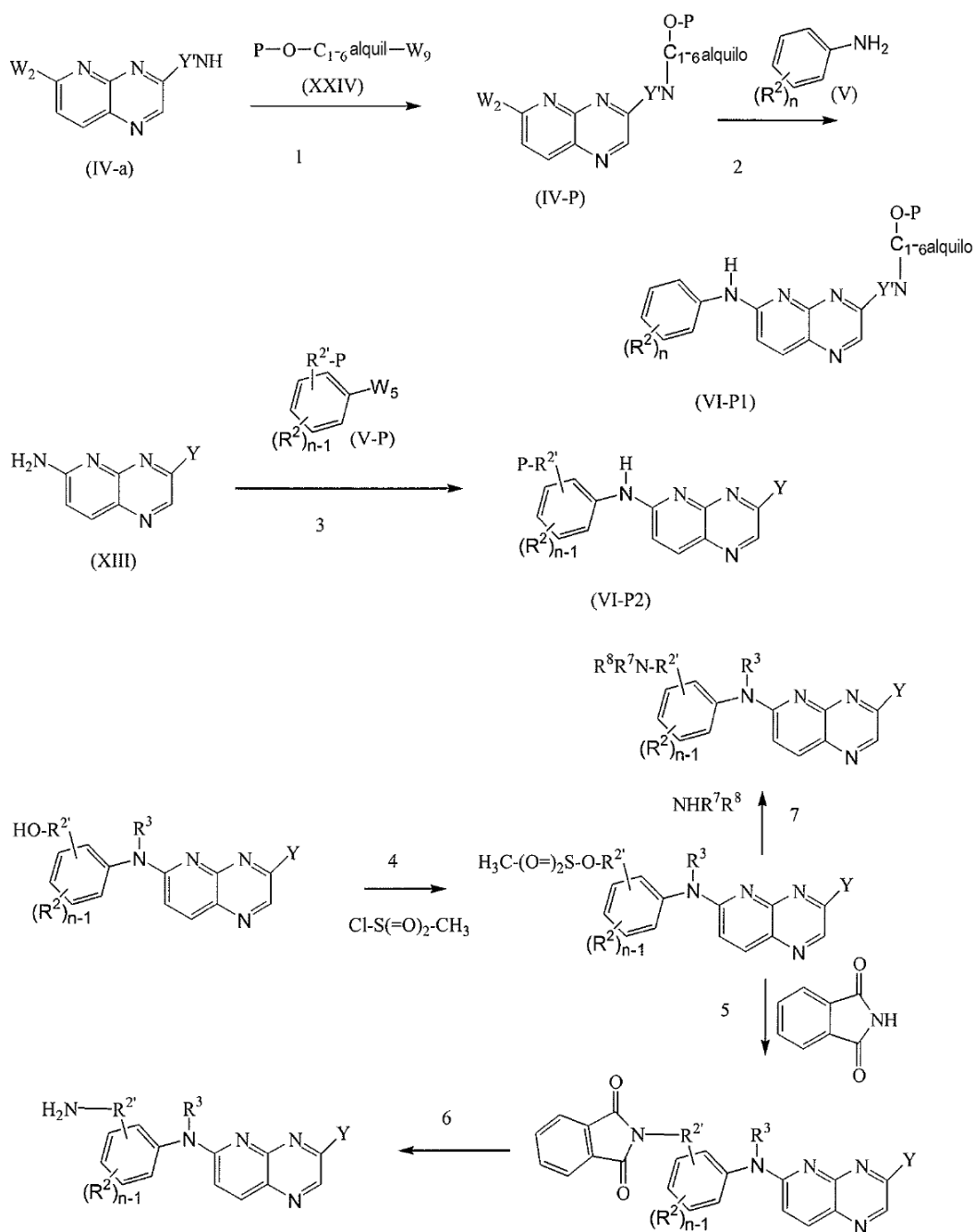


5 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo (etapa 1). Compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$ en el que R^6 es un anillo apropiado que contiene nitrógeno unido a la unidad estructural $C(=O)$ a través del átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXIX) con un intermedio de fórmula (XXI) en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl (etapa 5). Los intermedios de fórmula (XXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXVIII) con LiOH en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o agua (etapa 4). Los intermedios de fórmula (XXVIII) se pueden preparar como se representa en la etapa 3 con un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) en donde W_9 es como se ha definido anteriormente, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

10 La etapa 6 representa la preparación de compuestos de fórmula (I) partiendo de un intermedio de fórmula (XXIX) por reacción con NHR^4R^5 en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

15 Otras reacciones de protección-desprotección pueden usarse también como se indica en el siguiente Esquema de reacción 9.

Esquema 9



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

1; en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

5 2: en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butoxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.

3: en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butoxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.

10

4: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

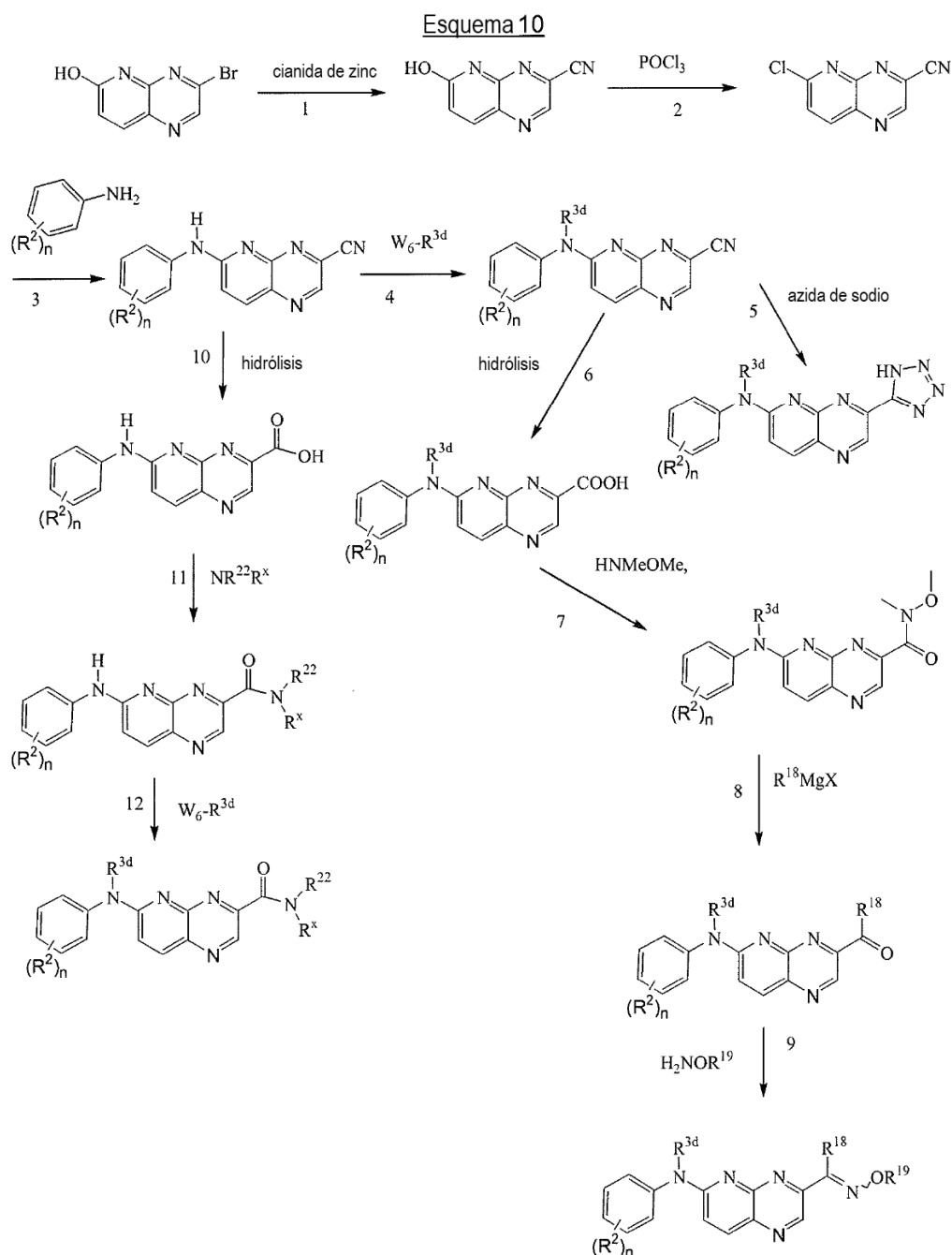
5: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidiona.

5 6: en la presencia de monohidrato de hidrazina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol.

7: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I-A) también se pueden preparar como se describe en el siguiente Esquema de reacción 10.

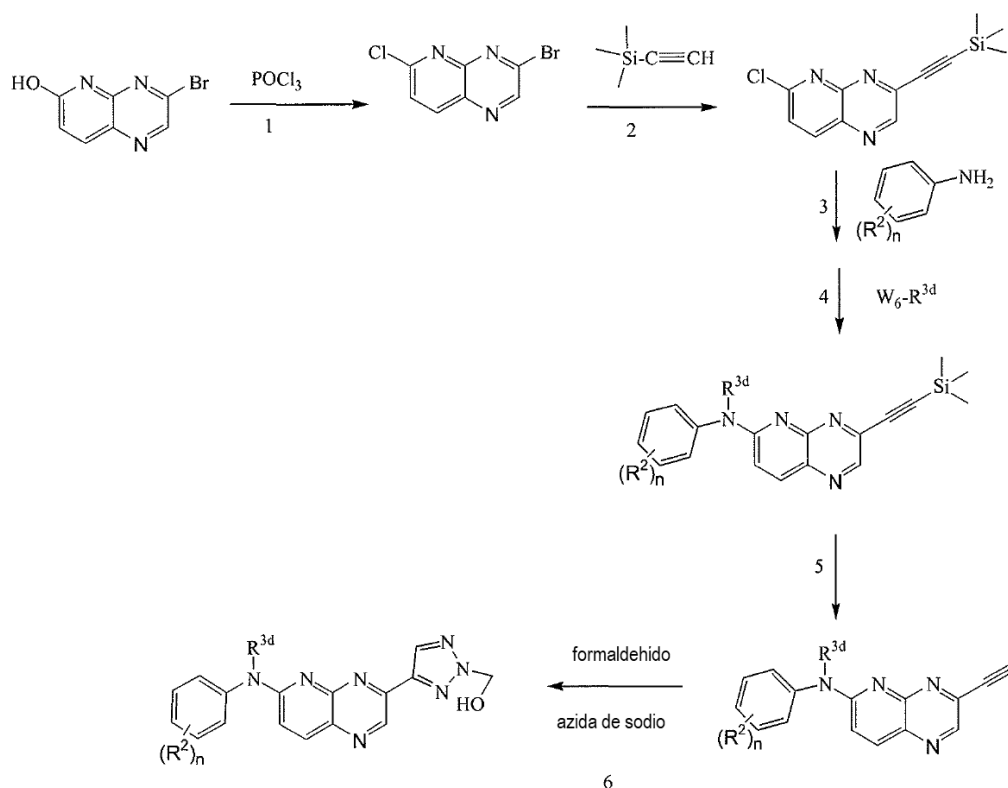
10



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

- 1 : en presencia de cianuro de zinc, un catalizador adecuado tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo
- 2 : en presencia de un agente de cloración tal como por ejemplo POCl_3
- 5 3: en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo n-propanol
- 4 : en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 , o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo
- 5 : en presencia de cloruro de amónico y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N, N-dimetilformamida
- 10 6-7 : primera hidrólisis del CN al ácido de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, seguido por la reacción del ácido resultante con $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo N-3-(etilcarbonimidóil)-N1,N1-dimetil-1,3-ropanadiamina, clorhidrato (1:1), un agente de acoplamiento peptídico adecuado tal como por ejemplo hidroxibenzotriazol, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o diclorometano
- 15 8: reacción con un reactivo de Grignard adecuado en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano
- 9 : en presencia de piridina y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol
- 10 : hidrólisis del CN con el ácido de acuerdo con métodos conocidos en la técnica
- 11 : en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo N-3-(etilcarbonimidóil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina, clorhidrato (1:1), un agente de acoplamiento peptídico adecuado tal como por ejemplo hidroxibenzotriazol, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o diclorometano. R^x representa - $(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s$ -D.
- 20 12 : en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 , o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo
- 25 Los compuestos de fórmula (I-A) también se pueden preparar como se describe en el siguiente Esquema de reacción 11.

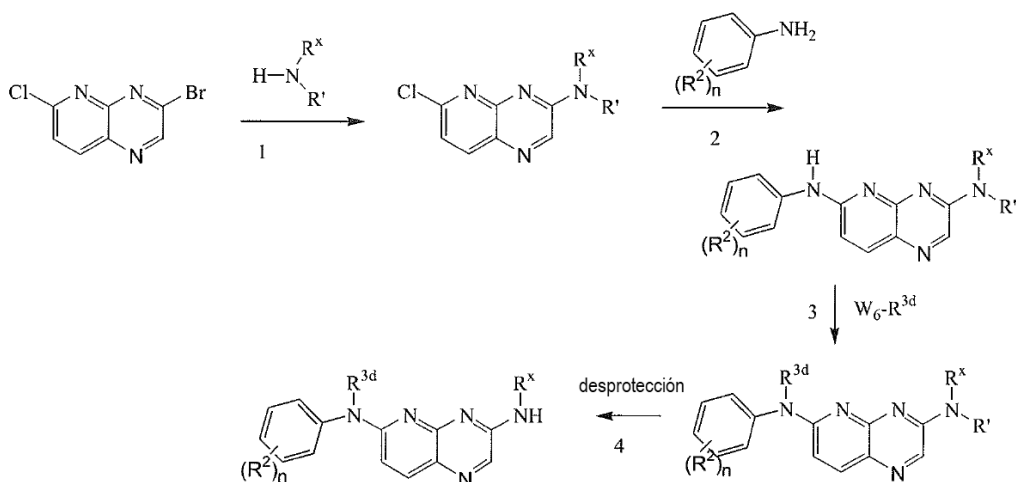
Esquema 11



En el Esquema 11, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1 : en presencia de un agente de cloración tal como por ejemplo POCl_3
 - 2 : en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, opcionalmente un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida
 - 3: en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo n-propanol
 - 4 ; en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 , o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo
 - 5 : en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.
 - 6 : en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo sulfato de cobre y ascorbato de sodio L, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano y ácido acético
- 15 Los compuestos de fórmula (I-A) también se pueden preparar como se describe en el siguiente Esquema de reacción 12.

Esquema 12



En el Esquema 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción: R^x representa $-(CR^{22}R^{23})_s-D$, y R' representa R^{22} o un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo bencilo

5 1 : en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida

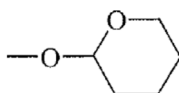
10 2 ; en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo n-propanol. Alternativamente, tal reacción también podría ser realizada en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como terc-butóxido de sodio o Cs_2CO_3 , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diibis[1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado o mezcla de solventes, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetileter y agua o N-metil-pirrolidona

3 : en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 , o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo

4 : desprotección de acuerdo con métodos conocidos en la técnica en el caso R' es un grupo protector adecuado.

15 Se debe considerar que está dentro del conocimiento de la persona experta en la técnica reconocer qué reacciones descritas anteriormente para los compuestos de (I-A) son también aplicables para compuestos de fórmula (I-B).

20 Se considera que está dentro del conocimiento del experto en la técnica reconocer en qué condición y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, un grupo protector en el sustituyente R^1 o en la unidad estructural D, o un grupo protector en el sustituyente R^3 o en el sustituyente R^2 o combinaciones de los mismos. También se considera que el experto en la técnica es capaz de reconocer el grupo protector más factible, como por ejemplo $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} o

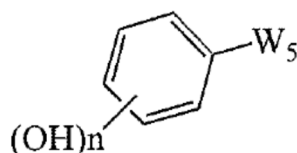


25 o $O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ o $-CH_2-O-CH_2-CH_2-Si(CH_3)_3$. También se considera que la persona experta es capaz de reconocer las condiciones de reacción de desprotección más factibles, tal como por ejemplo ácidos adecuados, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o sales adecuadas, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio. También se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte experimental aquí más adelante.

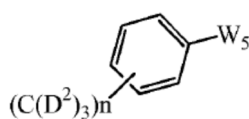
30 También se considera que la persona experta puede reconocer que cuando R^1 representa $C(=O)$ -morfolinilo, dicho R^1 se puede preparar a partir de $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-SO_2-4$ -metilfenilo, en presencia de hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. O que cuando R^1 representa $-NH-C(=O)$ -morfolinilo, dicho R^1 se puede preparar a partir de $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ en presencia de morfolina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona. O que cuando R^1 representa hidroxilalquilo C_{1-6} , por ejemplo -

CH₂-CH₂-OH, dicho R¹ se puede preparar a partir del intermedio de alcoxycarbonilo correspondiente, por ejemplo -CH₂-C(=O)-O-CH₂-CH₃, en presencia de Dibal-H 1M en hexano, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

- 5 La presente invención también comprende compuestos deuterados. Estos compuestos deuterados se pueden preparar usando los intermedios deuterados apropiados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo, un intermedio de fórmula (IV-a)



puede convertirse en un intermedio de fórmula (IV-b)



- 10 por reacción con yodometano-D3 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser convertidos entre sí mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales.

- 15 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa tetrahidropiraniolo pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dioxano, o un alcohol, por ejemplo metanol, isopropanol y similares.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ o R³ representan monohaloalquilo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con una unidad estructural de anillo como se ha definido anteriormente por el compuesto intermedio de fórmula (XXI) y unido al resto alquilo C₁₋₆ por el átomo de nitrógeno, por reacción con un intermedio de fórmula (XXI) opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o K₂CO₃ o hidruro de sodio y opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona. Para la unidad estructural R³, este tipo de reacción es en particular usada para preparar compuestos en donde alquilo C₁₋₆ representa alquilo C₃₋₆. Para algunas variantes de los compuestos, por ejemplo en donde alquilo C₁₋₆ representa alquilo C₁₋₂, puede ser preferible realizar la reacción en condiciones no básicas.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representa alquilo C₁₋₆-OH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆-F por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano y en la presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tal como por ejemplo etanol. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹ donde R⁶ o R⁹ está sustituido con OH, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) donde R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹, en el que R⁶ o R⁹ está sustituido con F, por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹, en el que R⁶ o R⁹ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R⁹, en el que R⁶ o R⁹ está sustituido con -CH₂-OH por reacción con LiAlH₄ en la presencia de un solvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, por reacción con monohidrato de hidrazina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

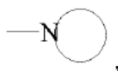
- 45 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por reacción con Cl-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁴R⁵ o NR¹⁰R¹¹, por reacción con NHR⁴R⁵ o NHR¹⁰R¹¹, ya sea utilizando dicho amino en gran exceso o en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metilpirrolidinona. Para la unidad estructural R³, este tipo de reacción es en particular usada para preparar compuestos en donde alquilo C₁₋₆ representa alquilo C₃₋₆. Para algunas variantes de los compuestos, por ejemplo en donde alquilo C₁₋₆ representa alquilo C₁₋₂, puede ser preferible realizar la reacción en condiciones no básicas.

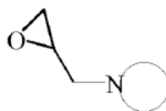
10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa polihaloalquilo C₁₋₆ o polihidroalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por reacción con polihaloalquilo C₁₋₆-W o polihidroalquilo C₁₋₆-W o alquilo C₁₋₆-W o W-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o W-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K₂CO₃ o trietilamina o 4-dimetilaminopiridina o diisopropilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

15 Los compuestos de fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆-OH, por reacción con W-alquilo C₁₋₆-O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa etilo sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por reacción con alquilo C₁₋₆-vinilsulfona, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o por reacción con alquilo C₁₋₆-2-bromoetilsulfona en la presencia de un agente desprotonante adecuado, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilformamida.

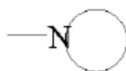
25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa -CH₂-CHOH-CH₂



por reacción con



30 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, en la que



representa un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de R⁶.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, en el que R⁶ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ no está sustituido, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo alcohol isopropílico. Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, en el que R⁶ es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH₂-OH o donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH₂-OH, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ no está sustituido, por reacción con hidróxido de sodio, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

45 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ no está sustituido pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆ en el que W es como se definió anteriormente, en la presencia de una base adecuada. Tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan hidroxialquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en el compuesto carbonílico correspondiente, mediante reacción con peryodinano de Dess-Martin, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que dicho R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆-halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que dicho R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆-CN, por reacción con cianuro de sodio, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o un alcohol, por ejemplo etanol.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ en el que dicho R⁶ no está sustituido o en el que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ está sin sustituir, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ está sustituido con -CH₃ o -CH(CH₃)₂, por reacción con formaldehído o acetona y NaBH₃CN, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con OH o donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con OH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con alquilo C₁₋₆ o donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con -OH por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con halo o en el que R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con halo pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ por reacción con NHR¹⁴R¹⁵ en un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metilpirrolidina.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, por reacción con LiOH en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NHCH₃ o -C(=O)NR¹⁰R¹¹, mediante
30 reacción con NH(Si(CH₃)₃)₂ o MeNH₃⁺Cl⁻ o NHR¹⁰R¹¹ en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina y un solvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-C alquilo C₁₋₆, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido
35 con 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, por reacción bajo N₂ con etilendiamina y trimetilaluminio en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno y heptano. Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-N(CH₃)(OCH₃) por reacción con dimetilhidroxilamina, en la presencia de carbonildiimidazol y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con



pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 2 OH, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o agua. Estos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con



45 también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con OH y NR¹⁰R¹¹, por reacción con NH₂R¹⁰R¹¹ opcionalmente en forma de sal, tal como por ejemplo NHR¹⁰R¹¹+Cl⁻, opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o Na₂CO₃ o trietilamina , un aditivo adecuado tal como por ejemplo KI, y en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo 1-butanol o etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₃ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, pueden ser

convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₃ sustituido con -C(CH₃)₂-OH, mediante reacción con yodometano y Mg en polvo, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₅ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, por reacción con LiAlH₄ en un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

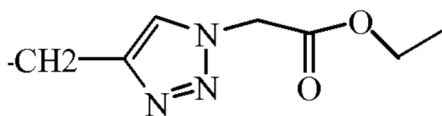
Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₅ sustituido con OH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₅ sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆ por reacción con Cl-C(=O)-alquilo C₁₋₆ en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-CH=CH₂, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-CHOH-CH₂-OH, por reacción con permanganato potásico y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua. Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-C-alquilo C₁₋₄, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(alquilo C₁₋₄)=N-OH, por reacción con hidroxilamina, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo piridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-C(=O)-R⁶ o con -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₆ o con -NH-C(=O)-polihidroalquilo C₁₋₆ o con -NH-C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o con -NH-C(=O)-polihidroxipolihaloalquilo C₁₋₆, por reacción con el análogo COOH correspondiente, por ejemplo R⁶-COOH o CF₃-C(CH₃)(OH)-COOH y similares, en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propil)carbodiimida opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH-C(=O)-CF₃, por reacción con anhídrido trifluoroacético, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-polihaloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, -NH-CH₂-CH₂-F, por reacción con polihaloalquilo C₁₋₆-W, con W como se ha definido anteriormente, por ejemplo, yodo-2-fluoroetano, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dioxano. Dichos compuestos de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂ también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-R⁶ o -N(R⁶)₂ en donde R⁶ representa por ejemplo oxetano, por reacción con el R⁶ apropiado en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano.

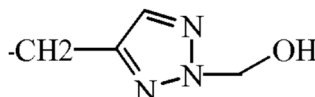
Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con tetrazolilo por reacción con azida de sodio y NH₄⁺Cl⁻ en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-C≡CH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa



por reacción con azidoacetato de etilo en la presencia de CuI y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa -CH₂-C≡CH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa



por reacción con azida de sodio y formaldehído, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo CuSO₄ y L ascorbato sódico, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representan alquínilo C₂₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquínilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, por reacción con W-R⁹ en el que W es como se definió anteriormente, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo

diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un cocatalizador adecuado tal como CuI, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ comprende R⁹ sustituido con halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ comprende R⁹ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ por reacción con NHR¹⁴R¹⁵ en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ comprende alquino C₂₋₆, se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ comprende alquilo C₂₋₆ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ comprende alquino C₂₋₆, se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ comprende alqueno C₂₋₆ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo un catalizador de Lindlar, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ por reacción con bromotrimetilsilano en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

15 Los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente R⁹ está sustituido con =O, pueden ser convertidos en el correspondiente sustituyente R⁹ reducido por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiAlH₄ en un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

20 Los compuestos de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹ también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹ por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo borohidruro de sodio, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ comprende -NHR¹⁰ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ comprende -NR¹⁰-(C=O) -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por reacción con el correspondiente W-(C=O)-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo o diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NR¹⁰ (bencilo) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con NHR¹⁰, por reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa piperidina no sustituida, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 1-metil-piperidina, por reacción con yodometano en la presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por reacción con alquilo C₁₋₆-W opcionalmente sustituido en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R² representa halo, por ejemplo bromo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R² representa ciano, por reacción con cianuro de cinc, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃ y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Dicho sustituyente R² que es ciano se puede convertir en -CH₂-NH₂ por hidrogenación en la presencia de NH₃ y níquel.

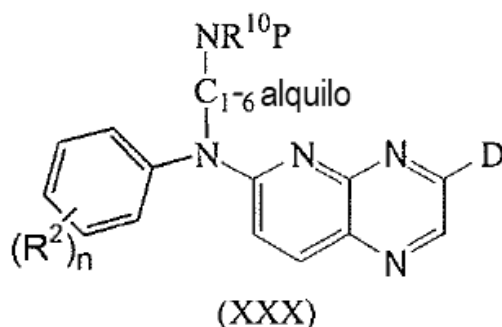
45 Los compuestos de fórmula (I) en los que R² representa -OCH₃ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R² representa -OH por reacción con tribromuro de boro en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Los compuestos de fórmula (I) en la que R² representa -OH pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R² representa -OCH₃ por reacción con metil yodo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

50 Los compuestos de fórmula (I) en la que R² representa hidrógeno, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R² representa -CHOH-CF₃ por reacción con trifluoroacetaldehído metilhemiacetal.

Para las reacciones de conversión, también se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte Experimental aquí más adelante.

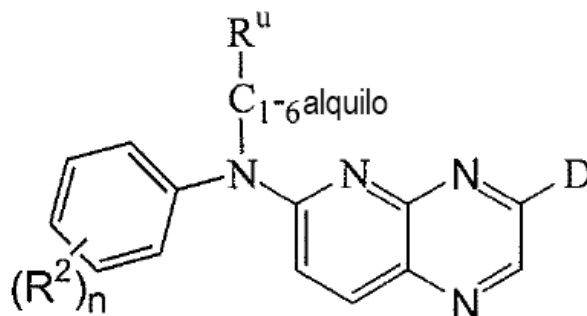
Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I') como se define aquí, cuyo procedimiento comprende:

(i) desproteger un compuesto de fórmula (XXX) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo butiloxicarbonilo (-CO₂C(CH₃)₃) en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético;



5 o

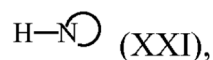
(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IX) o (IX'):



(IX) : Ru es -O-(S=O)₂-CH₃

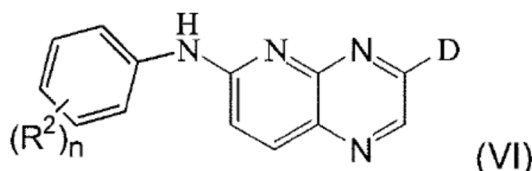
(IX') : Ru es Cl

10 o una forma protegida del mismo, con una amina apropiadamente sustituida o un derivado reactivo del mismo, tal como por ejemplo NHR¹⁰R¹¹ (X), NHR¹⁰P (X-a) o



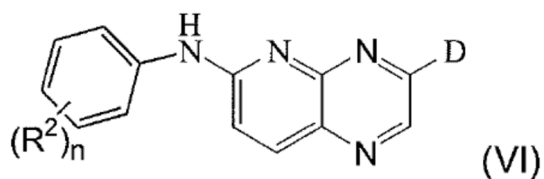
por ejemplo en un recipiente sellado, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y/o en la presencia o ausencia de un solvente tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; o

15 (iii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



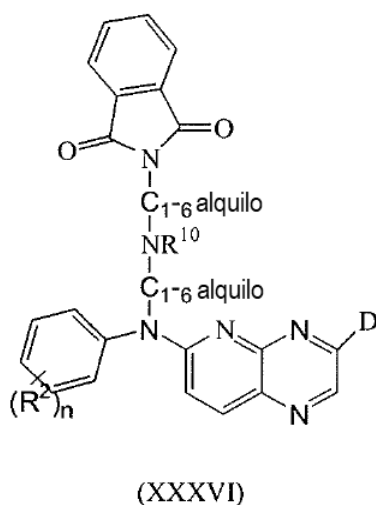
20 o una forma protegida del mismo, con un compuesto de fórmula W₆-alquilo C₁₋₆-NR¹⁰P en el que P representa un grupo protector adecuado y W₆ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o -O-S(=O)₂-CH₃, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, seguido de la eliminación de P y opcionalmente la eliminación de cualquier grupo protector adicional presente; o

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



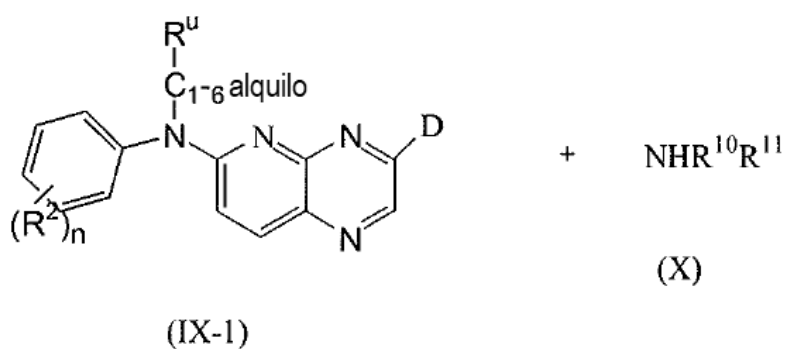
5 o un protegido de los mismos, con un compuesto de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} -NHR¹⁰ en el que W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida;

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXVI)



con hidrazina en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

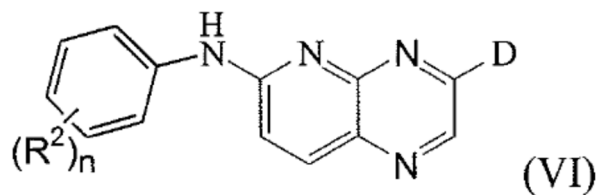
(vi) la reacción de un compuesto de fórmula (IX-1) en la que R^u representa $-O-S(=O)_2-CH_3$,



10

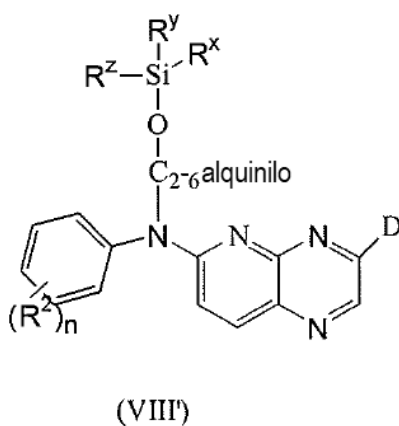
con un intermedio de fórmula (X) en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

(vii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



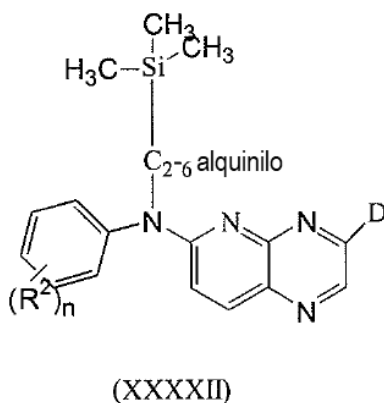
con un intermedio de fórmula $W_{11}-R^{3b}$ en la que R^{3b} representa alquinoilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo, cloro o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida;

- 5 (viii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII') en la que R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} , y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo,



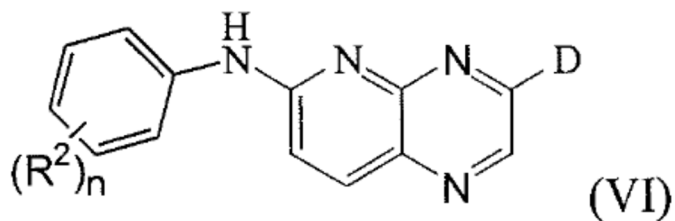
con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

- 10 (viii) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXII)



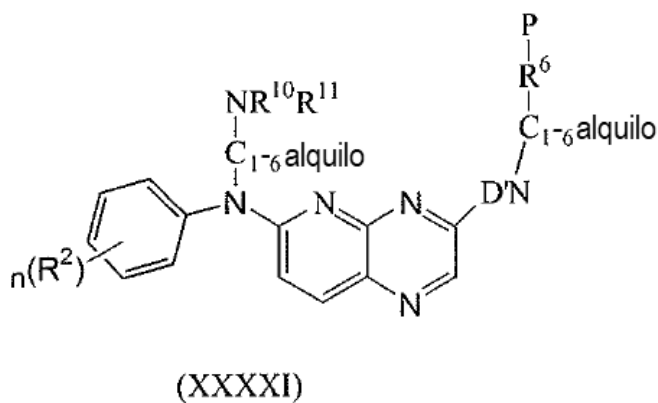
en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

- (ix) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



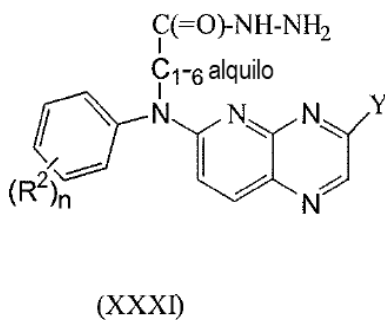
con di(alquilo C₁₋₆)vinilfosfonato en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

- 5 (x) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXI) en donde la unidad estructural D'N representa una unidad estructural D en donde la unidad estructural D contiene un átomo de nitrógeno



en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

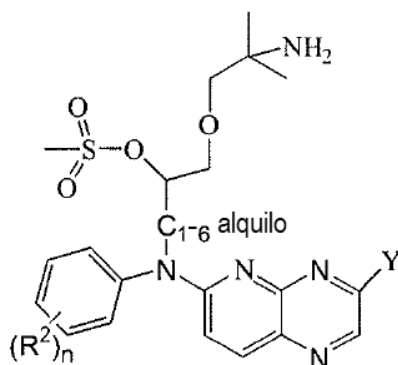
- (xi) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI)



10

Con W₈-CN, donde W₈ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano;

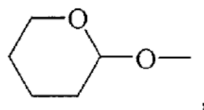
- (xii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXV)



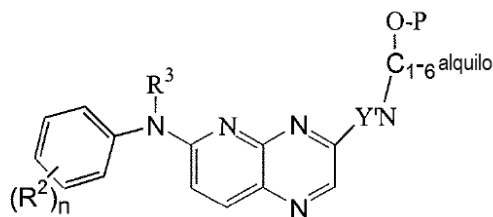
(XXXV)

con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, en la presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol;

- 5 (xiii) desproteger un compuesto de fórmula (XXVI) en la que P representa un grupo protector adecuado tal como por ejemplo $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o



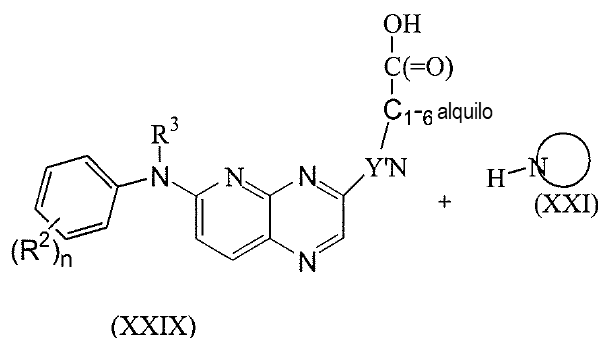
y en donde Y'N representa una unidad estructural -E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno



(XXVI)

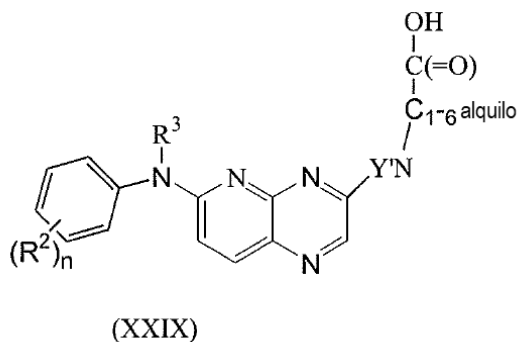
- 10 en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente desilante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahydrofurano;

(xiv) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXI) en donde Y'N representa una unidad estructural E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno,



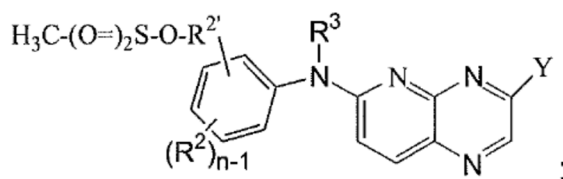
en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como, 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl;

- 5 (xv) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) en donde Y'N representa una unidad estructural E-D en donde la unidad estructural del anillo D contiene un átomo de nitrógeno



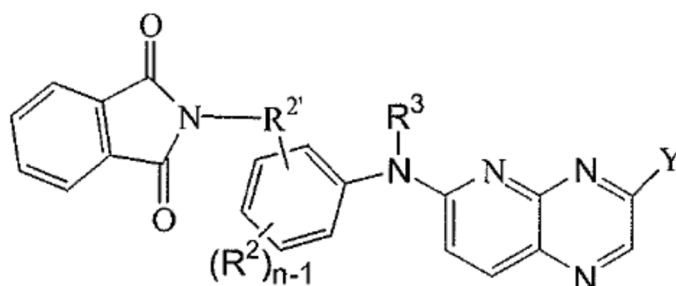
con NHR^4R^5 en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano;

- 10 (xvi) hacer reaccionar el siguiente compuesto



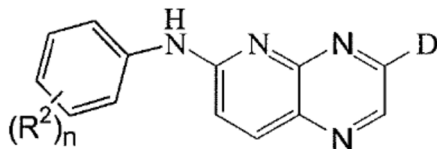
Con NHR^7R^8 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

- (xvii) desproteger el siguiente compuesto



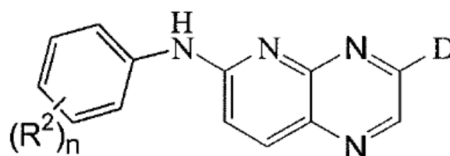
en la presencia de monohidrato de hidrazina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

(xvii) la reacción de un intermedio de fórmula (VI)



5 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclororobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y acetonitrilo;

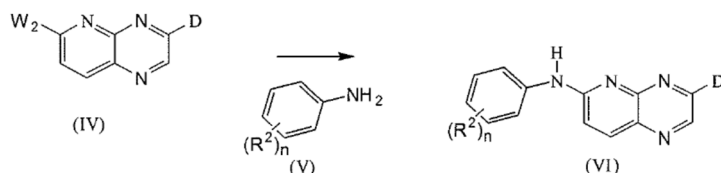
(xvii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



10 con W_6-R^{3d} en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, cloro, y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$ o p-toluenosulfonato, y R^{3d} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo $-CH_2-C_3H_5$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 , terc-butóxido de potasio o hidróxido de potasio, opcionalmente un agente de transferencia de fase adecuado, tal como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, agua o acetonitrilo.

15 en donde las variables son como se definen en el presente documento; y opcionalmente después convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

Una realización adicional es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (VI) en la que:

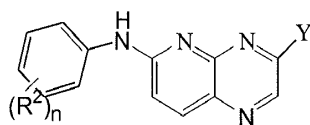


20 se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (V) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como tert-butóxido de sodio o Cs_2CO_3 , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un solvente o mezcla de solventes adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter y agua;

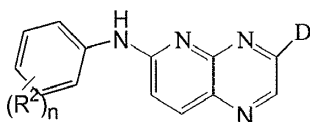
25 Alternativamente un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en presencia de un solvente adecuado tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo isopropanol, y opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido clorhídrico. Alternativamente un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en presencia de un agente de desprotonización adecuado tal como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de litio, en presencia de un solvente adecuado tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano.

30 En una realización adicional, la invención proporciona un intermedio novedoso. En una realización, la invención proporciona un intermedio novedoso como se describe más arriba.. En otra realización, la invención proporciona un intermedio novedoso de fórmula (VI) o fórmula (IX).

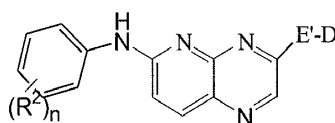
En una realización, la presente invención también se refiere a un compuesto que tiene las siguientes fórmulas:



o



o



5

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

en donde Y representa $-\text{CR}^{18}=\text{N}-\text{OR}^{19}$ o $-\text{D}'$ o $-\text{E}'-\text{D}$;

10 D' representa un anillo heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo pueden ser cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ;

en donde E' representa $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_n-$, alqueniido C_{2-4} opcionalmente sustituido con R^{22} , alqueniido C_{2-4} opcionalmente sustituido con R^{22} , $\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-$, $-\text{O}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{S}(\text{O})_m-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$; y

15 en donde D, R^2 , y n son como se define para un compuesto de fórmula (I) anterior;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

20 En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los otros subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos de los mismos como se definen en el presente documento.

25 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se describe a continuación; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros ópticos o isómeros geométricos o N-óxidos o solvatos o formas protegidas de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos de los mismos, aún más preferiblemente las sales o tautómeros o solvatos de los mismos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos. Se apreciará que las referencias a "derivados" incluyen referencias a formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un compuesto como se define aquí o una sal, tautómero, N-óxido o solvato del mismo. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto como se define aquí o una sal o solvato del mismo. Las referencias a compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos como se definen aquí incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

35 Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y se discuten ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que pueden ser luego convertidas en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad

estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales tales como métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las sales de adición ácida pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición ácidas incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, benzenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-canfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfónico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, hidróxido, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo, naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebáico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluenosulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, benzenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales de adición ácido incluye sales formadas a partir de ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebáico, esteárico, succínico y tartárico.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO-), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir, NH_4^+) y iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la materia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia de la presente invención a un compuesto de fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más átomos de nitrógeno se pueden oxidar para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico); véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, se pueden preparar N-óxidos mediante el procedimiento de LW Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos en fase de disolución como solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

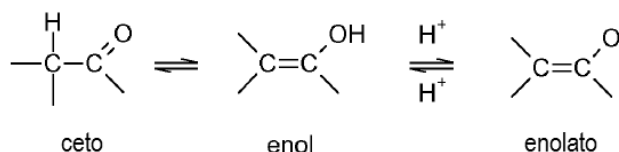
Los solvatos son bien conocidos en química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia, por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su

estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y a menudo se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Una persona experta en la técnica puede determinar por medio de técnicas estándar y de uso prolongado si un hidrato u otro solvato se ha formado por las condiciones de aislamiento o condiciones de purificación utilizadas para preparar un compuesto dado. Ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de un solo cristal o difracción de rayos X de polvo) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMM de rotación en ángulo mágico o MAS-RMN). Tales técnicas forman parte del conjunto de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS. Alternativamente, la persona experta puede deliberadamente formar un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del solvente requerido para el solvato particular. A continuación, se pueden usar los métodos estándar descritos anteriormente, para establecer si se han formado solvatos. También se incluyen en la fórmula (I) cualesquiera complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y, como tales, se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en un número de diferentes isómeros geométricos, y las formas tautómeras, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas.

Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y sólo se ha descrito o mostrado específicamente una, todas las otras son sin embargo abarcadas por la fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautómeras incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautómeros: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/acinitro.



Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas sus formas isoméricas ópticas (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo. Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, New York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Los isómeros ópticos se pueden separar mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por el experto en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+) tartárico, ácido (-) piroglutámico, ácido (-) di-toluoil-L-tartárico, ácido (+) mandélico, ácido (-) málico y ácido (-) canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y disociando después las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas ópticas isoméricas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en las que al menos 55% (por ejemplo, al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente toda) de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). Cuando se identifica una forma isomérica específica (por ejemplo configuración S, o isómero E), esto significa que dicha forma isomérica está sustancialmente libre de los otros isómeros, es decir, dicha forma isomérica está presente en al menos 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su ámbito ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De forma similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radioactivos o no

radioactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. Sin embargo, en otra realización, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

5 ésteres tal como ésteres de ácido carboxílico y ésteres aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también son abarcados por la fórmula (I). En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance los ésteres de compuestos de la fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-C(=O)OR$, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo heterocíclico, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆. Ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, y $-C(=O)OPh$. Ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-OC(=O)R$, en donde R es un sustituto de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterocíclico C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no están limitados a, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, y $-OC(=O)CH_2Ph$.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster fisiológicamente aceptable metabólicamente lábil). Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo de fórmula (I). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguida de desprotección si es necesario.

Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula $-C(=O)OR$ en la que R es: alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, tBu); C₁₋₆ aminoalquilo [por ejemplo, aminoetil; 2-(N,N-dietilamino)etil; 2-(4-morfolino)etil]; y aciloxialquilo C₁₋₇ [por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloioximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etil; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil) carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil) carboniloxietilo. También se activan enzimáticamente algunos profármacos para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia pro-fármaco enzimática dirigida a antígenos (ADEPT), terapia pro-fármaco enzimática dirigida a genes (GDEPT), y terapia pro-fármaco enzimática dirigida a ligandos (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido

Proteínas tirosina quinasas (PTK)

35 Los compuestos de la invención descritos en la presente invención inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas y, por lo tanto, los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento, de estados patológicos o condiciones mediadas por dichas tirosina quinasas, en particular FGFR.

FGFR

40 La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una diversidad de funciones fisiológicas incluyendo mitogénesis, cicatrización de heridas, diferenciación celular y angiogénesis y desarrollo. Tanto el crecimiento celular normal como maligno, así como la proliferación, se ven afectados por cambios en la concentración local de FGF, moléculas de señalización extracelular que actúan como factores autocrinos, así como paracrinos. La señalización de FGF autocrina puede ser particularmente importante en la progresión de los cánceres dependientes de hormonas esteroideas a un estado independiente de hormonas. Los FGF y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, un número de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores de factor de crecimiento, y existe un potencial para la activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en cáncer de páncreas humano (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117) Korc M. et al., *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

50 Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado al menos veinte miembros de la familia de FGF. La respuesta celular a FGFs se transmite a través de cuatro tipos de receptores de factor de crecimiento de fibroblastos de proteína tirosina quinasa de alta afinidad (FGFR) numerados de 1 a 4 (FGFR1 a FGFR4).

55 La interrupción de la vía FGFR1 debe afectar a la proliferación de células tumorales, ya que esta quinasa se activa en muchos tipos de tumores, además de la proliferación de las células endoteliales. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en la vasculatura asociada al tumor ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

Un estudio reciente ha mostrado un vínculo entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en carcinomas lobulares clásicos (CLC). Los CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de expresión de p53 y Her2 mientras que mantienen la expresión del receptor de estrógeno. Se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de CLC y se demostró que esto estaba relacionado con una expresión aumentada de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergaban esta amplificación eran particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización. El rhabdomioma (RMS) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más frecuente que probablemente resulte de la proliferación y diferenciación anormal durante la miogénesis esquelética. Se FGFR1 sobreexpresa en los tumores primarios de rhabdomioma y se asocia con hipometilación de una isla 5' CpG y expresión anormal de los genes AKT1, NOG y BMP4. FGFR1 también se ha relacionado con cáncer de pulmón escamoso, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de útero.

El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como por los ligandos de factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos, que conducen a alteraciones funcionales complejas, inducen una osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización del FGFR en la formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos se asocian con mutaciones puntuales que generan ganancia de función en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2. Además, el muestreo en pacientes con craneosinostosis sindrómicas indica que el número de mutaciones recurrentes de FGFR2 explica las formas graves del síndrome de Pfeiffer. Mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, como síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, cutis gyrata de Beare-Stevenson y Pfeiffer están asociadas con la ocurrencia de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2. La mayoría, si no todos los casos de síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la mutación de novo del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, y recientemente se ha demostrado que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que rigen la especificidad del ligando. A saber, dos formas de empalme mutante de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse a y ser activados por ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce a señalización aberrante y sugiere que los fenotipos severos de estos síndromes de la enfermedad resultan de la activación dependiente del ligando ectópico del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

Las aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales, dan lugar a receptores FGFR3 expresados o desregulados ectópicamente, constitutivamente activos. Tales anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en carcinoma de células escamosas de la vejiga, hepatocelular, oral y carcinomas cervicales. Por consiguiente, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de carcinomas de mieloma múltiple, vejiga y cervicales. El FGFR3 también está sobreexpresado en el cáncer de vejiga, en particular en el cáncer de vejiga invasivo. El FGFR3 se activa con frecuencia por mutación en el carcinoma urotelial (UC). El aumento de la expresión se asoció con la mutación (85% de los tumores mutantes mostraron expresión de alto nivel), pero también el 42% de los tumores sin mutación detectable mostraron sobreexpresión, incluyendo muchos tumores invasores musculares. FGFR3 también está relacionado con cáncer de endometrio y tiroides.

La sobreexpresión de FGFR4 se ha relacionado con un mal pronóstico tanto en carcinomas de próstata como de tiroides. Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluyendo el dominio quinasa) está presente en el 40% de los tumores pituitarios pero no está presente en el tejido normal. Se ha observado una sobreexpresión de FGFR4 en tumores de hígado, colon y pulmón. El FGFR4 ha sido implicado en el cáncer colorrectal y el cáncer de hígado, donde la expresión de su ligando FGF19 se eleva con frecuencia. FGFR4 también está relacionado con astrocitomas, rhabdomioma

Las afecciones fibróticas son un problema médico importante debido a la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se conocen completamente, pero se cree que resultan de las acciones de diversas citoquinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) implicados en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina), lo que resulta en la alteración de la estructura y función de los tejidos y la subsecuente patología.

Una serie de estudios preclínicos ha demostrado la sobreexpresión de factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGFβ1 y PDGF están implicados en el proceso fibrogénico y trabajos adicionales publicados sugieren que la elevación de FGF y el consiguiente aumento en la

proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta a TGF β 1 elevado. El potencial beneficio terapéutico de dirigir el mecanismo fibrótico en condiciones tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es sugerido por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica) es una condición progresiva que implica la formación de cicatrices en el pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones son reemplazados por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas de la condición incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito, resultando en una rápida pérdida de peso. La condición es extremadamente grave con aproximadamente 50% de mortalidad después de 5 años.

Como tales, los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes de activación de las tirosina quinasas receptoras o la sobreexpresión de las tirosina quinasas receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas en el presente documento pueden encontrar también que el tratamiento con inhibidores de RTK es particularmente beneficioso.

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)

Las enfermedades proliferativas crónicas se acompañan a menudo de angiogénesis profunda, lo que puede contribuir a, o mantener, un estado inflamatorio y/o proliferativo, o lo que conduce a la destrucción tisular a través de la proliferación invasiva de vasos sanguíneos.

La angiogénesis se usa generalmente para describir el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos o de reemplazo, o neovascularización. Es un proceso normal y necesario fisiológico mediante el cual se establece la vasculatura en el embrión. La angiogénesis no ocurre, en general, en la mayoría de los tejidos adultos normales, siendo excepciones sitios de ovulación, menstruación y cicatrización de heridas. Sin embargo, muchas enfermedades se caracterizan por angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en la artritis, nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago. En la diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), los nuevos vasos invaden la mácula o la retina u otras estructuras oculares, y pueden causar ceguera. El proceso de aterosclerosis se ha relacionado con la angiogénesis. Se ha encontrado que el crecimiento tumoral y la metástasis son dependientes de la angiogénesis.

El reconocimiento de la implicación de la angiogénesis en enfermedades mayores se ha acompañado de una investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a dianas discretas en la cascada de la angiogénesis, tales como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis se produce en muchas etapas y están en marcha intentos para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que trabajan a través diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como cáncer y metástasis, enfermedades oculares, artritis y hemangioma.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales *in vitro* y estimula las respuestas angiogénicas *in vivo*. El VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inapropiada. Las VEGFR son proteínas tirosina quinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de unidades estructurales de tirosina específicas en proteínas implicadas en la función celular, regulando así el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular.

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de la señal. De particular interés es el VEGFR-2, que es un receptor transmembrana PTK expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso crítico en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de las células tumorales y también puede ser regulada positivamente en respuesta a ciertos estímulos. Uno de tales estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada positivamente tanto en el tumor como en los tejidos asociados del huésped. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 por unión con su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización de receptores de VEGFRs y autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para señalizar proteínas corriente abajo de VEGFR-2 conduciendo finalmente a la iniciación de la angiogénesis.

La inhibición en el sitio de unión del dominio de quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de residuos de tirosina y serviría para interrumpir el inicio de la angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso fisiológico de nueva formación de vasos sanguíneos mediado por diversas citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su posible función fisiopatológica en los tumores sólidos ha sido ampliamente

estudiada durante más de 3 décadas, el aumento de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Un aumento del nivel de angiogénesis ha sido documentado por diversos métodos experimentales tanto en la médula ósea como en los ganglios linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha dilucidado, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en la progresión de la enfermedad. Los marcadores biológicos de la angiogénesis también demostraron ser de relevancia pronóstica en CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemia tales como CLL.

Para que una masa tumoral alcance un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que apuntar a una vasculatura tumoral limitaría la expansión del tumor y podría ser una terapia para el cáncer útil. Las observaciones de crecimiento tumoral han indicado que pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se han identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos que han llevado al concepto de "interruptor angiogénico", un proceso en el que la interrupción de la relación normal de estímulos angiogénicos e inhibidores en una masa tumoral permite una vascularización autónoma. El interruptor angiogénico parece ser gobernado por las mismas alteraciones genéticas que conducen a la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Entre estos, destacan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y la angiogenina. Proteínas como la trombospodina (Tsp-1), la angiostatina y la endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe notablemente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente y el crecimiento tumoral inicial en un modelo de ratón. En tumores de etapa tardía, emergió la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, a medida que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo del VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente del VEGF y asociada con la inducción inducida por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluyendo miembros de la familia del FGF. Estas otras señales proangiogénicas están funcionalmente implicadas en la revascularización y revitalización de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo de FGF afecta la progresión a pesar de la inhibición de VEGF.

Existe evidencia de normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor pan-VEGF, AZD2171, en un estudio de fase 2. La determinación por imágenes de RM de la normalización de los vasos en combinación con biomarcadores circulantes proporciona un medio eficaz para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular no controlada. El crecimiento celular está controlado por un delicado equilibrio entre factores promotores del crecimiento e inhibidores del crecimiento. En el tejido normal la producción y la actividad de estos factores da lugar a células diferenciadas que crecen de una manera controlada y regulada lo que mantiene la integridad y el funcionamiento normales del órgano. La célula maligna ha evadido este control; el equilibrio natural es perturbado (a través de una variedad de mecanismos) y no regulado, y se produce el crecimiento de células aberrantes. Un factor de crecimiento de importancia en el desarrollo de tumores es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende una familia de factores de crecimiento de péptidos que señalizan a través de receptores de tirosina quinasa de superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares incluyendo crecimiento, proliferación y diferenciación.

Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores de quinasa de FGFR con un perfil de selectividad diferenciado proporciona una nueva oportunidad para usar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que presentan una acción inhibitoria reducida en quinasas adicionales, en particular VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto secundario diferenciado o un perfil de toxicidad y, como tales, permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2 este efecto hipertensivo suele ser limitante de la dosis, puede estar contraindicado en ciertas poblaciones de pacientes y requiere tratamiento clínico.

Actividad Biológica y Usos Terapéuticos

Los compuestos de la invención y sus subgrupos tienen actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y/o actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor endotelial vascular (VEGFR), y/o inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o actividad moduladora, y que será útil para prevenir o tratar estados o afecciones de la enfermedad descritos en el presente documento. Además, los compuestos de la invención, y sus subgrupos, serán útiles en la prevención o tratamiento de

enfermedades o estados mediados por las quinasas. Las referencias a la prevención o profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición tal como cáncer incluyen dentro de su alcance el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

5 Como se usa en el presente documento, el término "modulación", tal como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que afectan un aumento o disminución de la actividad de proteína quinasa relevante. En este último caso, la modulación puede describirse como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluyendo, por ejemplo, a nivel de expresión génica (incluyendo por ejemplo transcripción, traducción y/o modificación postraducción), a nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre los niveles de actividad de quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada o suprimida o una sobre- o subexpresión de una quinasa, incluyendo la amplificación génica (es decir, copias múltiples de genes) y/o expresión aumentada o disminuida por un efecto transcripcional, así como hiper(o hipo)actividad y (des)activación de la proteína quinasa(s) (incluyendo (des)activación) por mutación(es). Los términos "modulado", "modulador" y "modulador" deben interpretarse en consecuencia.

10 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "mediado", tal como se utiliza, por ejemplo, en conjunción con una quinasa como se describe aquí (y aplicado por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones) opere de manera limitada de modo que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término son aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o condición, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de quinasa (y en particular los niveles aberrantes de actividad quinasa, por ejemplo sobreexpresión de quinasa) no necesariamente debe ser la causa proximal de la enfermedad, estado o condición: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o condiciones mediadas por quinasa incluyen aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión está solo parcialmente involucrada. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, profilaxis o intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, un estado de enfermedad o estado mediado por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento de cáncer en particular.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (I) y sus subgrupos son inhibidores de FGFRs. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y en particular FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3; o en particular los compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos son inhibidores de FGFR4.

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de IC_{50} inferiores a 0,1 μ M.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

40 Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad para los FGFR 1, 2, y/o 3, y/o 4 en comparación con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una realización preferida de la invención. En particular, los compuestos exhiben selectividad sobre VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} frente a FGFR1, 2 y/o 3 y/o 4 que están entre una décima y una centésima de IC_{50} frente a VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular, Los compuestos de la invención tienen al menos 10 veces más actividad contra o de inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferiblemente, los compuestos de la invención tienen al menos una actividad 100 veces mayor contra o de inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar usando los métodos descritos en el presente documento.

50 Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de FGFR, y/o VEGFR quinasas, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de neoplasias, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

55 En particular, los tumores con mutantes activadores de VEGFR o sobreexpresión de VEGFR y pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de los RTK específicos discutidos en la presente invención pueden encontrar también que el tratamiento con los compuestos de la invención es particularmente beneficioso. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda donde el

progenitor clonal puede expresar VEGFR. Además, tumores particulares con mutantes activadores o sobreexpresión o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y, por lo tanto, los pacientes como se discute en el presente documento con tales tumores particulares también pueden encontrar tratamiento particularmente beneficioso con los compuestos de la invención. Se puede preferir que el tratamiento esté relacionado o dirigido a una forma mutada de una de las tirosina quinasas receptoras, tal como se discute en el presente documento. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

Ejemplos de cánceres que pueden ser tratados (o inhibidos) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal), cérvix, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer pituitario, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer tiroideo folicular; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer tiroideo folicular; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer de pulmón escamoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cérvix, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula pituitaria.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible al bortezomib o mieloma múltiple refractario. De forma similar, las referencias a leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielóide crónica, leucemia granulocítica crónica o LMC. Asimismo, la leucemia mielógena aguda, también se denomina leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia aguda no linfocítica o LMA.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación anormal de células ya sean premalignas o estables tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se producen células en exceso. Están relacionados y pueden evolucionar hacia el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Otro síntoma hematológico es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen las derivadas de células asesinas naturales.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, tumores estromales gastrointestinales. El cáncer gastrointestinal se refiere a las afecciones malignas del tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago, el hígado, el sistema biliar, el páncreas, los intestinos y el ano.

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

Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen carcinomas de mieloma múltiple, vejiga, cervical, de próstata y de tiroides, cánceres de pulmón, de mama y de colon.

Otro subconjunto de cánceres incluye mieloma múltiple, vejiga, hepatocelular, carcinoma epidermoide oral y carcinomas cervicales.

El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibidora de FGFR, tal como FGFR1, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención del cáncer de mama en particular Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC).

Como los compuestos de la invención tienen actividad de FGFR4, también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria, o serán útiles en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC) o cáncer de pulmón.

En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma de células escamosas orales.

- 5 Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas tiroideos.

En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con translocación t(4;14) o sobreexpresión de FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata refractarios a hormonas), cáncer de endometrio (en particular tumores endometriales con mutaciones de activación en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

10 En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (carcinoma lobular clásico).

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR3, serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de vejiga.

- 15 En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento del mieloma múltiple positivo a la translocación t(4; 14).

En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de sarcoma. En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de pulmón, por ejemplo, carcinoma de células escamosas.

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cánceres endometriales, ováricos, gástricos, hepatocelular, uterino, cérvix y colorrectales. El FGFR2 también está sobreexpresado en el cáncer de ovario epitelial, por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles en el tratamiento de cáncer de ovario tal como cáncer de ovario epitelial.

20 En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de pulmón, en particular NSCLC, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata.

- 25 En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón tal como NSCLC, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de hígado (HCC (cáncer hepatocelular)).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores pretratados con inhibidor de VEGFR2 o anticuerpo VEGFR2 (por ejemplo, Avastin).

- 30 En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores resistentes a VEGFR2. Los inhibidores de VEGFR2 y anticuerpos se usan en el tratamiento de carcinomas de células tiroideas y de células renales, por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de carcinomas de células tiroideas y renales resistentes a VEGFR2.

35 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

El hecho de que un cáncer particular sea o no sensible a la inhibición de la señalización FGFR o VEGFR se puede determinar mediante un ensayo de crecimiento celular como se expone a continuación o mediante un método como se expone en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

40 Los compuestos de la invención, y en particular los compuestos que tienen FGFR, o actividad inhibidora de VEGFR, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR, o VEGFR, por ejemplo los cánceres referidos en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

- 45 Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR pueden usarse en combinación con otros agentes anticáncer. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induce apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Ejemplos de tales combinaciones se exponen a continuación.

50 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como la diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, enfermedad neuronal, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por

ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Un subgrupo de estados de enfermedad y condiciones en los que los compuestos de la invención pueden ser útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y cicatrización de heridas.

5 También se sabe que el FGFR y el VEGFR juegan un papel en la apoptosis, la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación y la transcripción y por lo tanto los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eczema, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atropía muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesiones isquémicas asociadas a infartos de miocardio, lesiones por accidente cerebrovascular y reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o alcohólicas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano y por lo tanto los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo del esqueleto humano, incluyendo la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate y síndrome de Pfeiffer.

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueléticas. Enfermedades esqueléticas particulares son acondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocida como displasia tanatofórica).

25 El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibidora de FGFR tal como de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención en patologías en las que la fibrosis progresiva es un síntoma. Las condiciones fibróticas en las que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades incluyen las que presentan deposición anormal o excesiva de tejido fibroso, por ejemplo en cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. En particular, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar en particular en la fibrosis pulmonar idiopática.

La sobreexpresión y activación de FGFR y VEGFR en la vasculatura asociada a tumores también ha sugerido un papel para los compuestos de la invención en la prevención y la interrupción del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, metástasis, leucemias tales como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad en particular la forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías isquémicas proliferativas tales como retinopatía de premadurez (ROP) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede medirse usando los ensayos expuestos en los ejemplos más adelante y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado puede definirse en términos del valor de IC₅₀. Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC₅₀ inferior a 1 μM, más preferiblemente inferior a 0.1 μM.

La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de FGFR y que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de estados patológicos o estados mediados por FGFR quinasas.

45 En una realización, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en terapia, para su uso como medicamento. En una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado de enfermedad o estado mediado por una FGFR quinasa.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer. Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer. En una realización, el compuesto como se define aquí es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer dependiente de FGFR. En una realización, el compuesto como se define aquí es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer mediado por FGFR quinasas.

Por consiguiente, el presente documento proporciona *inter alia*:

- Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para su uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa.
- 55 - Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer, en particular el

tratamiento de cáncer.

- Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso como un modulador (por ejemplo inhibidor) de FGFR.

5 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, teniendo el compuesto la fórmula (I) como se define aquí.

- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad como se describe aquí.

- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer.

10 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo inhibir) la actividad de FGFR.

- Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa.

15 - El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por una sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

20 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.

25 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como parte de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.

30 En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas de FGFR es una enfermedad relacionada con la oncología (por ejemplo, cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una enfermedad no relacionada con la oncología (por ejemplo, cualquier enfermedad descrita en el presente documento que excluya el cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una condición descrita en el presente documento. En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas FGFR es una condición esquelética descrita en el presente documento. Las anomalías particulares en el desarrollo del esqueleto humano incluyen la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), el síndrome de Apert (AP), el síndrome de Crouzon, el síndrome de Jackson-Weiss, el síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate, el síndrome de Pfeiffer, la acondroplasia y el enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

35 Quinasas mutadas

40 Las mutaciones de quinasa resistentes a fármacos pueden surgir en poblaciones de pacientes tratadas con inhibidores de quinasa. Estas ocurren, en parte, en las regiones de la proteína que se unen o interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Dichas mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o son importantes para soportar la unión de dicho inhibidor a la diana. Un inhibidor que se une a una quinasa objetivo sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no será afectado por la mutación y se mantendrá como un inhibidor efectivo de la enzima.

45 Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación del sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan síndromes de craneosinostosis y se observaron en el 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en el 5% de las muestras de pacientes ensayadas y la sobreexpresión de FGFRs se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

50 Además, existen translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que se han observado en FGFR que dan lugar a estados biológicos de ganancia de función, sobreexpresados o constitutivamente activos.

Por lo tanto, los compuestos de la invención encontrarán aplicación particular en relación con cánceres que expresan una diana molecular mutada tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión a ATP de FGFR resultarían en resistencia a inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones previamente descritas encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que han demostrado conferir resistencia a inhibidores selectivos. Los datos de ensayo para FGFR1 V561 M mostraron que esta mutación confería resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa en comparación con el de tipo salvaje.

Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), un paciente puede ser cribado para determinar si una enfermedad o afección de la que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad Contra FGFR, y/o VEGFR.

- 10 Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, de la que el paciente está o puede estar sufriendo, es aquella que se caracteriza por una anomalía genética o una expresión anormal de la proteína que conduce a una sobreexpresión de los niveles o actividad de FGFR y/o VEGFR o a la sensibilización de una vía a la actividad normal de FGFR, y/o VEGFR, o a una sobreexpresión de estas vías de señalización del factor de crecimiento tales como niveles de ligandos del factor de crecimiento o actividad del ligando del factor de crecimiento o a la sobreexpresión de una vía bioquímica corriente abajo de FGFR, y/o activación de VEGFR.

- 15 Ejemplos de tales anomalías que dan como resultado la activación o sensibilización de la señal de FGFR y/o VEGFR incluyen pérdida o inhibición de vías apoptóticas, sobreexpresión de los receptores o ligandos o presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes de PKC. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o sobreexpresión, en particular la sobreexpresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de FGFR.

Por ejemplo, se han identificado mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en FGFR2 en una serie de condiciones. En particular, se han identificado mutaciones activadoras en FGFR2 en el 10% de los tumores endometriales.

- 25 Además, se han identificado aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que dan lugar a receptores FGFR3 constitutivamente activos, expresados o desregulados ectópicamente, y están relacionadas con un subgrupo de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y cervicales. Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor de PDGF en pacientes tratados con imatinib. Además, se demostró una amplificación genética de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC), y se demostró que estaba relacionada con una mayor expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergaban esta amplificación eran particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización.

- 35 Alternativamente, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar la pérdida de un regulador o supresor negativo de FGFR o VEGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" abarca la eliminación de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo, por mutación puntual) o secuestro por otro producto génico.

- 40 El término sobreexpresión incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y expresión aumentada por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. De este modo, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión de FGFR y/o VEGFR. El término diagnóstico incluye el cribado. Por marcador se incluyen marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR y/o VEGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación de FGFR y/o VEGFR, incluyendo la actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas.

Las pruebas de diagnóstico y las cribas se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales de vertido), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, frotis bucales, biopsia u orina.

- 50 Los métodos de identificación y análisis de las mutaciones y la sobreexpresión de las proteínas son conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de cribado podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar tales como reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in situ tal como hibridación in situ fluorescente (FISH).

- 55 La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR y/o VEGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR, y/o VEGFR. Los tumores pueden ser seleccionados preferentemente para la presencia de una variante de FGFR, y/o VEGFR antes del tratamiento. El proceso de selección implicará típicamente secuenciación directa, análisis de microarreglos de oligonucleótidos o un

anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RT-PCR y FISH.

Además, las formas mutantes de, por ejemplo FGFR o VEGFR2, pueden identificarse por secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumores usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se ha descrito anteriormente. El experto en la técnica reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas anteriormente mencionadas podrían ser aplicables en el presente caso.

En la criba por RT-PCR, se evalúa el nivel de ARNm en el tumor creando una copia de ADNc del ARNm seguida de amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidos por un experto en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y PCR se llevan a cabo por métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico también se describen en Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se expone en las Patentes de los Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 y 6,218,529 e incorporadas aquí como referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm sería hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152:649).

Generalmente, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido por analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir uniones no específicas; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados post-hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones se marcan típicamente, por ejemplo, con radioisótopos o informadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con los ácidos nucleicos diana bajo condiciones restrictivas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Protocolos Actuales en Biología Molecular*, John Wiley & Sons Inc y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los métodos para el perfilamiento de la expresión génica están descritos (DePrimo et al., (2003), *BMC Cancer*, 3:3). En resumen, el protocolo es el siguiente: se sintetiza ADNc de doble cadena a partir del ARN total usando un oligómero (dT)₂₄ para cebar la primera síntesis de la cadena de ADNc, seguido por la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc de doble cadena se utiliza como molde para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmentó químicamente de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE.UU.), y luego se hibridó durante la noche en Human Genome Arrays.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, inmunoprecipitación Western, electroforesis bidimensional en gel de SDS-poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. El experto en la materia reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión de FGFR y/o VEGFR o la detección de variantes o mutantes de FGFR y/o VEGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR pueden medirse usando ensayos enzimáticos convencionales, por ejemplo, los ensayos descritos en el presente documento. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Midiendo la actividad de tirosina quinasa con un ensayo tal como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés sería inmunoprecipitada a partir del lisado de la muestra y su actividad sería medida.

Métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR incluyendo las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto puede medirse, por ejemplo, usando los métodos descritos por Orre y Rogers (*Int. J Cancer* (1999), 84(2) 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR, estos incluyen CD31, CD34 y CD105.

Por lo tanto, todas estas técnicas podrían usarse también para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en el 62% de los carcinomas de células escamosas orales y provoca la activación constitutiva de la actividad de quinasa. Las mutaciones activadoras de FGFR3 también se han identificado

en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones eran de 6 clases con diferentes grados de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está asociado con una mayor incidencia y agresividad de cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (HCC) y cáncer de mama.

5 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado o afección de enfermedad en un paciente que ha sido sometido a cribado y de quien se ha determinado que padece, o está en riesgo de sufrir de una enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra FGFR.

10 Mutaciones particulares para las que un paciente se somete a cribado incluyen G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, mutaciones K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen FGFR (por ejemplo mutación G697C en polimorfismo FGFR3 y Gly388Arg en FGFR4).

15 La determinación por imágenes RM de la normalización de los vasos (por ejemplo, utilizando eco de gradiente en imágenes de resonancia magnética, eco de giro y potenciación del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo del vaso y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (CPCs, CECs, SDF1, y FGF2) también puede usarse para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Composiciones y combinaciones farmacéuticas

20 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los presentes compuestos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

25 En una realización, la composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, agentes de carga, reguladores, estabilizadores, conservantes, lubricantes u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, como ingrediente activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

40 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, 45 opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no causan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una mancha, como un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, 50 conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

55 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de

- dosificación, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos con rayas o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.
- 5 El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para ejercer su actividad antitumoral.
- Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados a continuación. En general se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería de 0.005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0.005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como una, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 0.5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.
- 10
- 15 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0.1 a 70% en peso, incluso más preferiblemente de 0.1 a 50% en peso del compuesto de la presente invención Invención, y de 1 a 99.95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99.9% en peso, incluso más preferiblemente de 50 a 99.9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- 20 Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticanceroso, especialmente para uso como medicamento, más específicamente para uso en el tratamiento de cáncer o enfermedades relacionadas.
- Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticáncer o coadyuvantes en la terapia del cáncer. Ejemplos de agentes anticáncer o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen, pero no se limitan a:
- 25
- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino o oxaliplatino;
 - compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas de paclitaxel ligadas a proteínas (Abraxane™) o docetaxel;
 - 30 - inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán hcl;
 - inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
 - alcaloides antitumorales vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
 - 35 - derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
 - agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozocina, telozolomida, uracilo;
 - 40 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
 - moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1 por ejemplo picropodofilina;
 - derivados de tetracarcina, por ejemplo tetrocarcina A;
 - glucocorticoides por ejemplo prednisona;
 - 45 - anticuerpos, por ejemplo trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
 - antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores selectivos de receptores de estrógenos o inhibidores de síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
 - 50 - inhibidores de la aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;

- agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo acutano;
 - inhibidores de ADN metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
 - antifolatos por ejemplo disodio premetrexed;
- 5
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
 - antimetabolitos, por ejemplo clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 10
- agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
 - agentes aglutinantes de tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
 - inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor epitelial de crecimiento), MTKI (inhibidores de la quinasa múltiples), inhibidores de mTOR), por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus;
- 15
- inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;
 - inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo butirato de sodio, ácido suberoilánilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat;
 - Inhibidores de la vía ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;
 - Yondelis;
- 20
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;
 - Inhibidores de la metaloproteínasa matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
 - Interleucinas recombinantes, por ejemplo aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
 - Inhibidores de MAPK
- 25
- Retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
 - Trióxido de arsénico
 - Asparaginasa
 - Esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
- 30
- Agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida
 - Talidomida, lenalidomida
 - Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
 - miméticos BH3, por ejemplo ABT-737
- 35
- Inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040
 - análogos del factor estimulador de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o sus análogos (por ejemplo darbepoetina alfa); Interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.
- 40
- un inhibidor de la 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa del citocromo P450 esteroideal (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.

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

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizadores" y/o

"quimiosensibilizadores" o se pueden administrar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

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

El término "quimiosensibilizador", tal como se utiliza aquí, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con agentes quimioterapéuticos.

Se han sugerido, en la bibliografía, varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan oxígeno o se comportan alternativamente como agentes biorreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y preferiblemente incorporarse en el ADN de células cancerosas y, de este modo, promover la rotura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o prevenir los mecanismos normales de reparación de ADN; y varios otros posibles mecanismos de acción han sido planteados para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores en conjunción con la radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores radiológicos activados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (UdR), bromodeoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino, y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos. La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, foborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas de calcio, por ejemplo verapamilo, se encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en neoplasias malignas sensibles a fármacos.

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes se pueden formular por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo farmacéutico.

La presente invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere además a un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con la invención y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticáncer, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En este último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sean suficientes para asegurar que se consiga un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos y las respectivas cantidades de dosificación y regímenes para cada componente de la

combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se administra, de su vía de administración, del tumor particular y el huésped particular que se está tratando. El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosificación y régimen pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información aquí expuesta.

- 5 La proporción en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos cuando se da como una combinación puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha proporción y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro agente anticancerígeno utilizado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección
10 particular, el modo de administración, así como otros medicamentos que el individuo puede tomar, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a
15 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

- 20 El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecán en una dosificación de
25 aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán en aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

- 30 El alcaloide antitumoral vinca se administra ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

- 35 El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

- 40 Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o la nitrosourea se administran ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para el clorambucil en una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg , para la carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para la lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

- 45 El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarrubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

- 50 El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diarios dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.
55

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento. Estas dosificaciones se pueden administrar por ejemplo una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que puede repetirse por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y las formas estereoisoméricas de las mismas pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas en el sentido de que pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

Los métodos de detección o identificación pueden utilizar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas se hacen usualmente detectables por conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa.

Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

Rutas Sintéticas Generales

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero son sólo ejemplos y de ninguna manera pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Parte Experimental

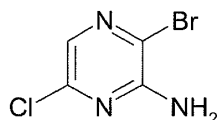
De aquí en adelante, el término ' CH_3CN ' o ' ACN ' significa acetonitrilo, ' DCM ' o ' CH_2Cl_2 ' significa diclorometano, ' K_2CO_3 ' significa carbonato de potasio, ' Na_2CO_3 ' significa carbonato de sodio, ' Cs_2CO_3 ' significa carbonato de cesio, ' MgSO_4 ' significa sulfato de magnesio, ' MeOH ' o ' CH_3OH ' significa metanol, ' EtOAc ' significa acetato de etilo, ' EtOH ' significa etanol, ' Et_3N ' significa trietilamina, ' THF ' significa tetrahidrofurano, ' POCl_3 ' significa tricloruro fosfórico, ' NH_4Cl ' significa cloruro de amónico, ' NaCl ' significa cloruro de sodio, ' NaOH ' significa hidróxido de sodio, ' KOH ' significa hidróxido de potasio, ' DMF ' significa N,N-dimetilformamida, ' NaH ' significa hidruro de sodio 60% en aceite mineral, ' NaHCO_3 ' significa hidrogenocarbonato de sodio, ' TFA ' significa ácido trifluoroacético, ' DMAP ' significa 4-dimetilaminopiridina, ' NaBH_4 ' significa borohidruro de sodio, ' LiCl ' significa cloruro de litio, ' $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ' o 'tetrakis' significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio, ' $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ' significa complejo de diclorometano dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), ' NH_4OH ' significa hidróxido de amonio, ' iPrOH ' significa 2-propanol, ' DiPE ' significa diisopropiléter, ' CO_2 ' significa dióxido de carbono, ' Et_2O ' significa dietil éter, ' HCl ' significa ácido clorhídrico, ' BBr_3 ' significa tribromuro de boro, ' SiO_2 ' o ' SiOH ' significa sílica, ' N_2 ' significa nitrógeno, ' LiAlH_4 ' significa hidruro de litio y aluminio, ' M.P. ' significa punto de fusión, ' rt ' significa temperatura ambiente, ' Boc_2O ' significa dicarbonato de di-tert-butilo, ' H_2O ' significa agua, ' NH_4HCO_3 ' significa bicarbonato de amonio, ' DME ' significa etilenglicol dimetileter, ' pH ' significa hidrógeno potencial, ' nBuLi ' significa n-butil-litio, ' NMP ' significa 1-metil-2-pirrolidiona, ' CHCl_3 ' significa cloroformo, ' SFC ' significa cromatografía de fluidos supercríticos, ' $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ ' significa bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0), ' DIPEA ' significa N,N-diisopropiletilamina, ' DCE ' significa 1,2-dicloroetano, ' HOBT ' significa 1-hidroxibenzotriazol, ' EDCI ' significa clorhidrato de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ' XPhos ' significa 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, ' $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ' significa Tris(dibencilidenacetona)dipaladio y ' DSC ' significa calorimetría de barrido diferencial.

Algunos compuestos de la presente invención se obtuvieron como formas de sal o hidratos o contienen algunas cantidades de solvente. En lo sucesivo, estos compuestos se informan como determinados en base al análisis elemental.

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

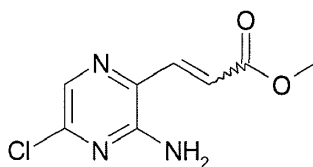
a) Preparación del intermedio 1



50

5 Bajo flujo de N₂, se agregó gota a gota *N*-bromosuccinimida (121 g; 679 mmol) a una mezcla de 6-cloro-2-pirazinamina (88 g; 679 mmol) en CHCl₃ (1000 ml) at 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre agua y se agregó DCM. La capa orgánica se lavó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil : 91% éter de petróleo, 9% de EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 40 g (28 %) de intermedio 1.

b) Preparación del intermedio 2

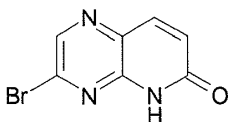


10 Bajo flujo de N₂, se agregó Pd(PtBu₃)₂ (3g; 5.9 mmol) a una mezcla de intermedio 1 (41.6 g; 200 mmol), metil éster de ácido acrílico (20.6 g; 240 mmol) en trietilamina (50 ml) y *N,N*-dimetilformamida (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas luego se vertió sobre agua y se agregó EtOAc. La capa orgánica se lavó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil : 80% de petróleo, 20% de EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 25 g (59 %) de intermedio 2.

El intermedio 2 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento :

15 Se diluyó 2-Amino-3-bromo-6-cloropirazina (212779-21-0) (39.78 g; 191 mmol) en dioxano seco (400 mL) y DiPEA (53.3 mL; 305 mmol). La solución se desgasificó con N₂. Luego, se agregaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3.50 g; 3.82 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (2.77 g; 9.54 mmol) y metil acrilato (34.23 mL; 382 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 5h30. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y EtOAc. Luego la mezcla se decantó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró hasta sequedad. El residuo se tomó con diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración para dar 35.67 g (87%, sólido color marrón) de intermedio 2 .

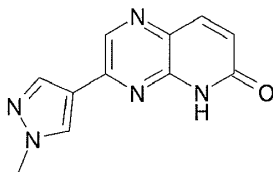
c) Preparación del intermedio 3



25 Una mezcla de intermedio 2 (1.56 g; 7.32 mmol) en una solución de ácido bromídico en ácido acético (20 ml) se calentó a 45°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar 1.66 g de intermedio 3 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

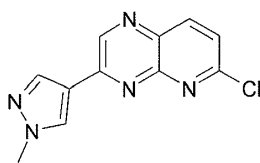
30 Alternativamente, en un matraz de fondo redondo, el intermedio 2 (100 g; 468.1 mmol) se diluyó en una solución al 33% de ácido bromídico en ácido acético (7 L). La mezcla se agitó a 40-50°C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se lavó con metil *tert*-butil éter para dar 110g (92%) de intermedio 3.

d) Preparación del intermedio 4



35 Bajo flujo de N₂, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.9 g, 0.75 mmol) a una mezcla del intermedio 3 (1.7 g, 7.4 mmol), pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1.7g, 8.1 mmol), carbonato de sodio (1.6 g, 14.7 mmol) en DME (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El solvente se evaporó, luego el residuo se trituró con metil-*tert*-butil éter, se filtró y la etapa de secado para dar 1.45 g (87%) de intermedio 4. Se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

e) Preparación del intermedio 5



Una mezcla de intermedio 4 (1.56 g, 6.38 mmol) en POCl_3 (15 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 1 hora. El solvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil 50% de DCM, 50% de EtOAc) Las fracciones se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.72 g (45%) de intermedio 5.

5 El intermedio 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento :

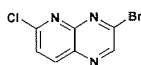
Se agregó gota a gota POCl_3 (6.4 mL; 68.65 mmol) durante un período de 10 minutos a una suspensión de intermedio 4 (3.9 g; 17.16 mmol) y DMF (2.66 mL; 34.33 mmol) en 1,2-dicloroetano (75 mL) a 80°C . La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM/MeOH. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se secó hasta sequedad produciendo 3.1 g (73%) de intermedio 5.

El intermedio 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento :

15 Una mezcla de 6-cloropiridin-2,3-diamina (CAS 40851-95-4) (10 g; 69.65 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)etan-1-ona (CAS 706819-66-1) (14.1 g; 69.65 mmol) y DIPEA (24 mL; 139.3 mmol) en ACN (280 mL) se calentó a 90°C durante 18 horas. El calentamiento se detuvo y se agregó en porciones MnO_2 (18.2 g; 208.95 mmol) (cuidadosamente) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. MnO_2 se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celite® y el filtrado se concentró. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 10.4 g (61%) de intermedio 5.

El intermedio 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento :

a) Preparación del intermedio 5a



20 Se agregó gota a gota POCl_3 (18.3 mL; 195.47 mmol) a una suspensión de intermedio 3 (15 g; 48.87 mmol) y DMF (7.57 mL; 97.74 mmol) en 1,2-dicloroetano (561 mL) previamente calentado a 80°C . La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . Se agregó DCM y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (8/2). La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó con Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 9.05g (76%) de intermedio 5a que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

30 b) Una solución de intermedio 5a (20 g; 81.81 mmol), pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (13.6 g; 65.45 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2M (205 mL) en 1,2-dimetoxietano (798 mL) se desgasificaron bajo N_2 . Se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.73 g; 4.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite® que se lavó con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se tomó con ACN, se filtró y se secó para dar 15.32 g (76%) de intermedio 5 .

El intermedio 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento :

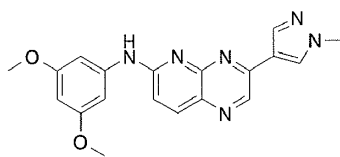
35 Una solución de 3,6-dicloropirido[2,3,b]pirazina (CAS:1350925-22-2) (12g; 60mmol), pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (12.40g; 60mmol), en carbonato de sodio acuoso 2M (90mL) y 1,2-dimetoxietano (400mL) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos. Luego se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.5g; 3mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se agregó EtOAc. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite®. El filtrado se extrajo dos veces con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad.

El residuo se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se separó por filtración, se lavó con Et_2O y se secó produciendo 5g (34%) de intermedio 5.

45 El filtrado se evaporó hasta sequedad luego, se tomó con una mezcla de ACN/ Et_2O . El precipitado se separó por filtración para dar 2.3g adicionales (16%) de intermedio 5.

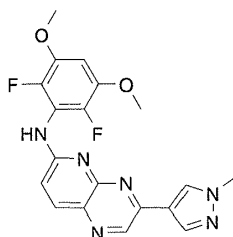
Ejemplo A2

Preparación del intermedio 6



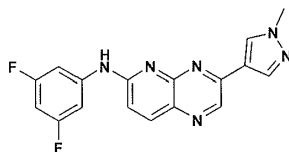
- 5 A una solución de intermedio 5 (2 g, 8.14 mmol) en n-propanol (70 ml) se agregó 3,5-dimetoxianilina (2.5 g, 16.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo (3.6 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (15–40µm 80 g, gradiente de fase móvil 97.5% de DCM, 2.5% de MeOH, 0.1% de NH₄OH a 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2.76 g de intermedio 6 (MP: 174°C (Kofler)).

Preparación análoga del intermedio 12

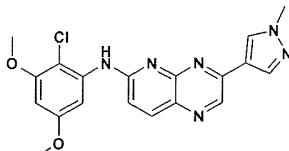


10

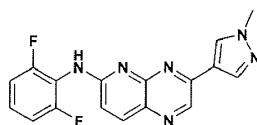
Preparación análoga del intermedio 14



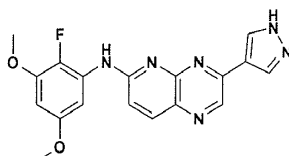
Preparación análoga del intermedio 16



- 15 Preparación análoga del intermedio 17

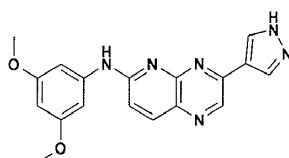


Preparación análoga del intermedio 26



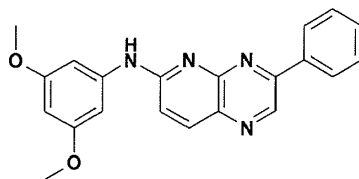
comenzando desde el intermedio 27.

- 20 Preparación análoga del intermedio 47



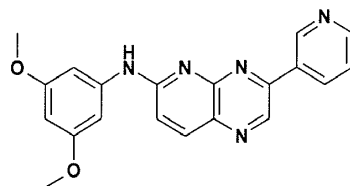
comenzando desde el intermedio 27

Preparación análoga del intermedio 54



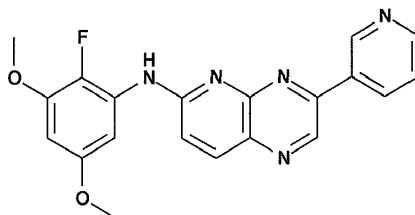
comenzando desde el intermedio 55

5 Preparación análoga del intermedio 61



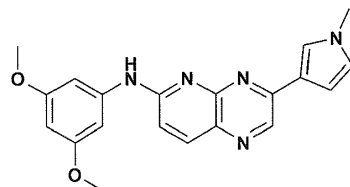
comenzando desde el intermedio 62

Preparación análoga del intermedio 68



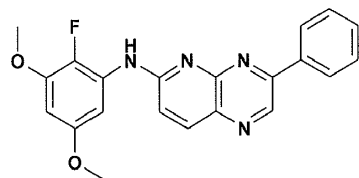
10 comenzando desde el intermedio 62

Preparación análoga del intermedio 71



comenzando desde el intermedio 72

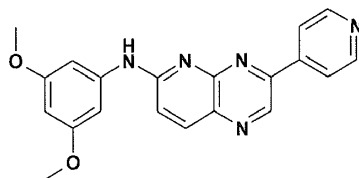
Preparación análoga del intermedio 73



15

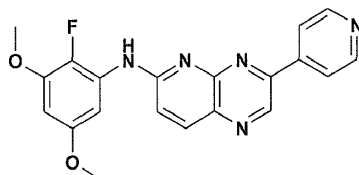
comenzando desde el intermedio 55

Preparación análoga del intermedio 74



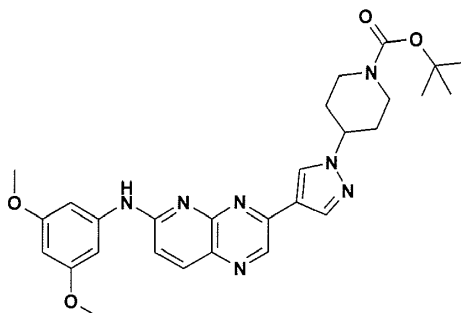
comenzando desde el intermedio 75

Preparación análoga del intermedio 86

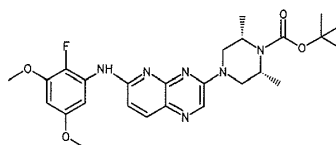


comenzando desde el intermedio 75

5 Preparación análoga del intermedio 95



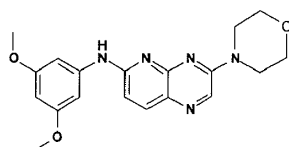
comenzando desde el intermedio 96



Preparación análoga del intermedio 117

10 (cis) comenzando desde el intermedio 119

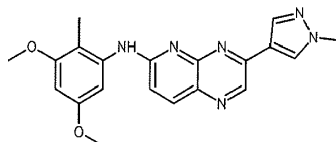
Preparación análoga del intermedio 134



comenzando desde el intermedio 90

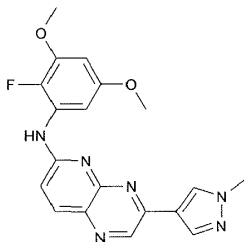
Ejemplo A2A

15 Preparación del intermedio 129



20 Una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (0.2 ml; 0.8 mmol) se agregó a una solución de intermedio 5 (1.96 g; 7.97 mmol) y 3,5-dimetoxi-2-metil-anilina (2 g; 11.96 mmol) en n-propanol (49 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (4 veces). La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar 2.29 g (76%) de intermedio 129. M.P.: 146°C (kofler).

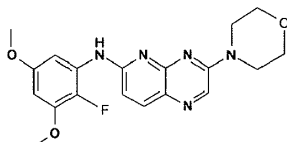
Preparación del intermedio 7



La reacción se realizó dos veces en las mismas cantidades de intermedio 5 (7.5 g; 30.53 mmol):

- 5 A una solución de intermedio 5 (15 g; 61.06 mmol) en *n*-propanol (375 mL) se agregó 2-fluoro-3,5-dimetoxianilina (10.45 g; 61.06 mmol), luego HCl 4M en 1,4-dioxano (1.53 mL; 6.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó. El precipitado se tomó en una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se agitó durante la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua tres veces, se secó, se disolvió con DCM/MeOH (8/2) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 19.58 g (84%) de intermedio 7.

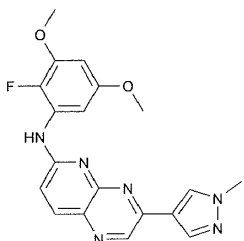
- 10 Preparación análoga del intermedio 133



comenzando desde el intermedio 90

Ejemplo A3

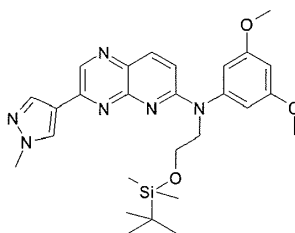
Preparación del intermedio 7



- 15 A una solución de intermedio 5 (1.3 g; 5.29 mmol) en *n*-propanol (60 ml) se agregó 2-fluoro-3,5-dimetoxibenzanilina (1.8 g; 10.6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre agua con hielo y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (15-40µm 300g, fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se recolectaron y concentraron para producir 800 mg (43%) de intermedio 7 (MP: 212°C (DSC)).
- 20

Ejemplo A4

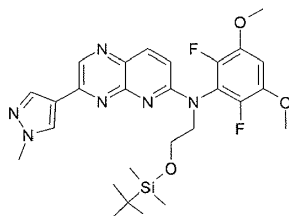
Preparación del intermedio 8



- 25 Bajo flujo de N₂, se agregó en porciones NaH (0.037 g, 0.94 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución de intermedio 6 (0.17 g, 0.47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Luego se agregó gota a gota una solución de (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (0.2 ml, 0.94 mmol) a 5°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se agregó

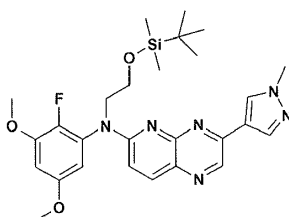
EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.22 g (91%) de intermedio 8.

Preparación análoga del intermedio 11



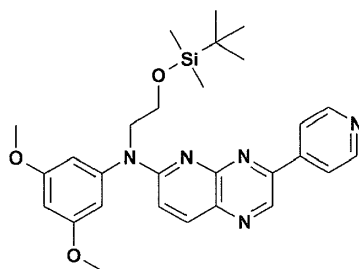
5 comenzando desde el intermedio 12

Preparación análoga del intermedio 15



comenzando desde el intermedio 7

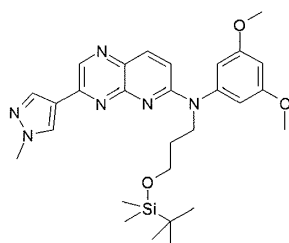
Preparación análoga del intermedio 88



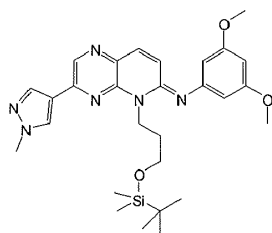
10

comenzando desde el intermedio 74

Preparación del intermedio 9a



y el intermedio 9b

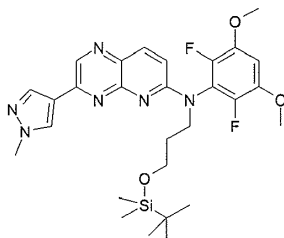


15

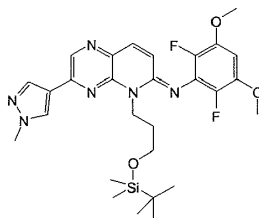
Bajo flujo de N₂, se agregó en porciones NaH (0.127 g, 3.2 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución de intermedio 6 (0.5 g, 1.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos.

5 Luego se agregó en porciones una solución de (3-bromopropoxi)-tert-butildimetilsilano (0.66 ml, 2.8 mmol) a 5°C. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se agregó EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 887mg de una mezcla de intermedio 9a y 9b. La mezcla se usó sin purificación adicional en la próxima etapa.

Preparación análoga del intermedio 10a



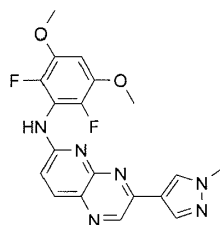
y el intermedio 10b



10 comenzando desde el intermedio 12

Ejemplo A5

Preparación alternativa del intermedio 12

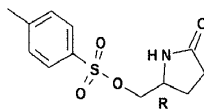


15 Una solución de intermedio 5 (200 mg ; 0.81 mmol), 2,6-difluoro-3,5-dimetoxibenzamina (308 mg ; 1.63 mmol) y Cs₂CO₃ (1.33g ; 4.07 mmol) en NMP (1.2 mL) y dioxano (12 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se agregaron [+-]-2,2'-bis[difenilfosfino]-1,1'-binaftaleno (105 mg ; 0.16 mmol) y acetato de paladio (II) (18 mg ; 0.081 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos usando potencia de microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y EtOAc. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida.

20 El residuo obtenido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (15-40µm 24 g., gradiente de fase móvil de 97.5% de DCM, 2.5% de MeOH, 0.1% de NH₄OH a 97% de DCM, 2% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Las fracciones de producto deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 35 mg (11 %) de intermedio 12.

Ejemplo A6

Preparación del intermedio 18



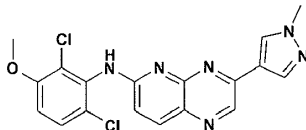
25 Se agregaron sucesivamente Et₃N (6 mL; 41.69 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (7.95 g; 41.69 mmol) y DMAP (424 mg; 3.47 mmol) a una solución de (R)-(-)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (CAS 66673-40-3) (4 g; 34.743 mmol) en DCM (60 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM (3 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel

30

(SiOH irregular , 20-45µm, 80g; fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH, 0.2% de NH₄OH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar 6.8 g (72%) de intermedio 18.

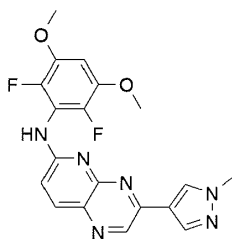
Ejemplo A7

Preparación del intermedio 19



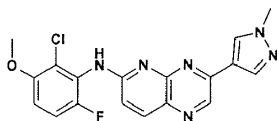
5 Una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio 0.5M en tolueno (12.2 mL; 6.11 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 2,6-cloro-3-metoxifenilamina (0.78 g; 4.07 mmol) en THF (20 mL) at 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego, el intermedio 5 (1 g; 4.07 mmol) se agregó en porciones a 0°C, después de 30 minutos se agregó DMF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de
10 reacción se vertió en agua con hielo, salmuera, luego se agregó EtOAc y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 0.85 g (52%) de intermedio 19 .

15 Preparación del intermedio 12



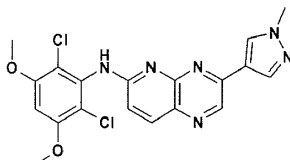
20 Se agregó gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio 1M en THF (71 mL; 70 mmol) a 0°C a una solución de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilamina (8.9 g; 46.9 mmol) en DMF (220 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego; se agregó en porciones el intermedio 5 (12 g; 39 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y salmuera. Se agregó EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó con Et₂O, el precipitado se filtró y se secó para dar 14 g (90%) de intermedio 12.

25 Preparación análoga del intermedio 20



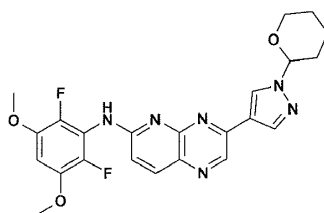
comenzando desde el intermedio 5

Preparación análoga del intermedio 22

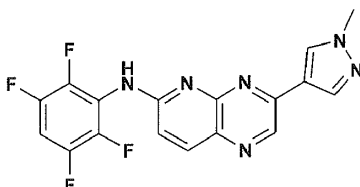


30 comenzando desde el intermedio 5

Preparación análoga del intermedio 30 comenzando desde el intermedio 27

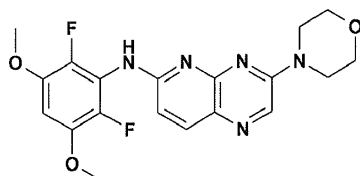


Preparación análoga del intermedio 60



comenzando desde el intermedio 5

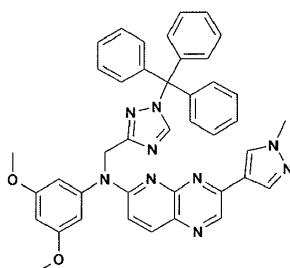
5 Preparación análoga del intermedio 89



comenzando desde el intermedio 90

Ejemplo A8

Preparación del intermedio 21

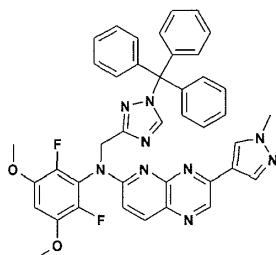


10

Bajo N_2 a $10^\circ C$, NaH (33 mg; 0.83 mmol) se agregó a una solución de intermedio 6 (300 mg; 0.83 mmol) en DMF (10 mL). La solución se agitó a $10^\circ C$ durante 30 minutos. Luego, se agregó gota a gota una solución de 1*H*-1,2,4-Triazol-3-metanol, 1-(trifenilmetil)-, 3-metanosulfonato (CAS: 163009-16-3) (540 mg; 1.29 mmol) en DMF (5 mL) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se enfrió y la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45 μm , 450g; fase móvil: 0.3% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.45 g (79%) de intermedio 21 .

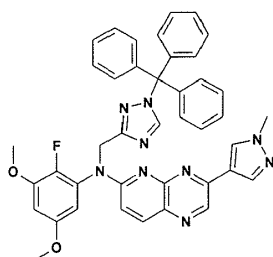
15

Preparación análoga del intermedio 23

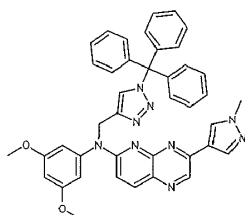


20

Preparación análoga del intermedio 24

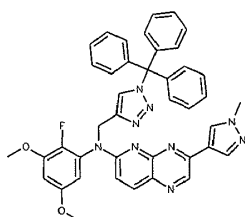


Preparación análoga del intermedio 112



comenzando desde el intermedio 6 y el intermedio 113

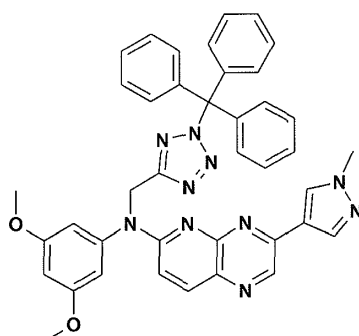
5 Preparación análoga del intermedio 116



comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 113

Ejemplo A8a

Preparación del intermedio 70

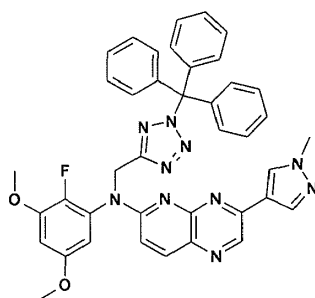


10

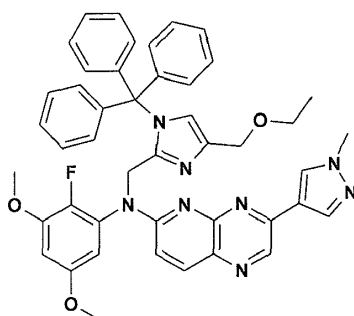
Se agregó NaH (88 mg; 2.21 mmol) bajo N₂ a 10°C a una solución de intermedio 6 ((400 mg; 1.1 mmol) en DMF (5 mL). La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos. Se agregó en porciones 5-clorometil-2-tritil-2H-tetrazol (CAS 160998-59-4) (619 mg; 1.72 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se enfrió, se vertió en agua enfriada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 0.76 g (100%) de intermedio 70.

15

Preparación análoga del intermedio 43



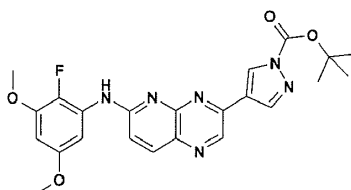
Preparación análoga del intermedio 78



comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 82.

5 Ejemplo A9

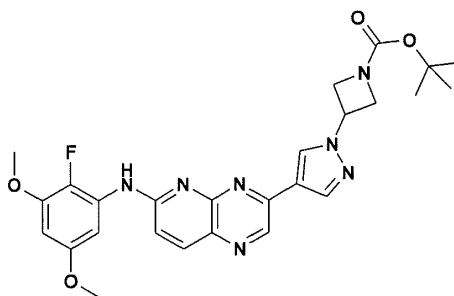
Preparación del intermedio 25



10 En un matraz de fondo redondo, el intermedio 26 (1.06 g; 2.89 mmol) se diluyó en DCM (30 mL). Luego, a temperatura ambiente, se agregaron Et₃N (2.07 mL; 14.48 mmol) seguido por Boc₂O (760 mg; 3.4 mmol) were. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad para producir un producto crudo que se tomó con Et₂O para dar después de filtración 990 mg (82%) de intermedio 25 (polvo de color naranja). M.P.: 160°C (goma, Kofler).

Ejemplo A9A

15 Preparación del intermedio 140

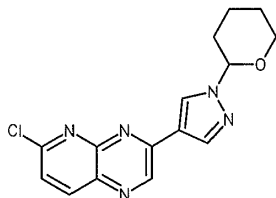


20 1-(Tert-butoxicarbonil)-3-(metanosulfoniloxi)azetidina (CAS: 141699-58-3) (850 mg; 3.38 mmol) se agregó una solución de intermedio 26 (826 mg, 1.86 mmol) y Cs₂CO₃ (1.47 g; 4.51 mmol) en ACN (16 mL). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45µm, 12g; fase móvil: gradiente desde 99%

de DCM, 1% de MeOH hasta 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 147 mg (15%) de intermedio 140.

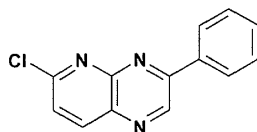
Ejemplo A10

Preparación del intermedio 27



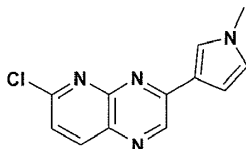
5 Una mezcla de intermedio 5a (7.5 g; 30.68 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (CAS 1003846-21-6) (9.39 g; 33.75 mmol) en una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (76 mL; 153.39 mmol) y DME (310 mL) se desgasificó con N₂ durante 15 minutos, luego se agregó Pd(Ph₃)₄ (1.77 g; 1.53 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 3.06 g (32%) de intermedio 27. El filtrado fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45µm, 120g; fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 4.21 g (43%) de intermedio 27. (rendimiento global: 75%).

Preparación análoga del intermedio 55



comenzando desde el intermedio 5a

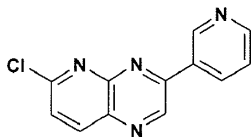
Preparación análoga del intermedio 72



20 comenzando desde el intermedio 5a

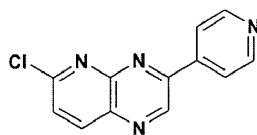
Ejemplo A10 b-1

Preparación del intermedio 62



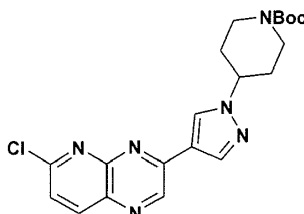
25 Una solución de intermedio 5a (1.25 g; 5.10 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-piridina (1.1 g; 5.10 mmol) en Na₂CO₃ 2M (12.7 mL) y DME (51 mL) se desgasificaron con N₂ durante 15 minutos. Se agregó PdCl₂(dppf).DCM (373 mg; 0.51 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.7 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm, 30 g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 330 mg (27%) de intermedio 62.

Preparación análoga del intermedio 75



comenzando desde el intermedio 5a

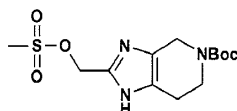
Preparación análoga del intermedio 96



5 comenzando desde el intermedio 5a

Ejemplo A11

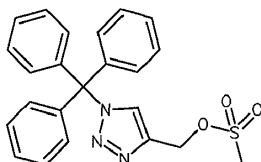
Preparación del intermedio 29



10 Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.229 mL; 2.96 mmol) a una solución de 2-hidroxi-metil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilicacid-tert-butyléster (CAS 1251000-69-7) (0.250 g; 0.99 mmol) y Et₃N (0.69 mL; 4.94 mmol) en DCM (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se agregó DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó para dar 0.237 g (72%) de intermedio 29. El producto se usó sin purificación en la siguiente etapa.

15 Ejemplo A11A

Preparación del intermedio 113

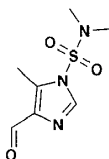


20 Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.75 mL; 9.666 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂ a una solución de 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-metanol (CAS 88529-86-6) (2.2 g; 6.444 mmol) y Et₃N (1.34 mL; 9.666 mmol) en DCM/THF 50/50 (45 mL). La mezcla de reacción Cvx 0°C durante 1 hora, se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 2.4 g (89%) de intermedio 113.

Ejemplo A12

a) Preparación del intermedio 33

25

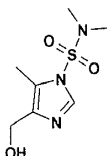


Se agregó cloruro de dimetilsulfamoylo (2.16 mL; 19.98 mmol) a una solución de 4-metil-5-imidazolcarboxaldehído (CAS 68282-53-1) (2 g; 18.16 mmol) y Et₃N (4.16 mL; 29.06 mmol) en ACN (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera,

se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm , 80g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2.35 g (60%) de intermedio 33.

b) Preparación del intermedio 32

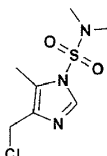
5



Se agregó NaBH_4 (491 mg; 12.98 mmol) a una solución de intermedio 33 (2.35 g; 10.81 mmol) en MeOH (20 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente 2 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo se tomó en Et_2O luego se filtró y se secó produciendo 1.09 g (46%) de intermedio 32.

10

c) Preparación del intermedio 31

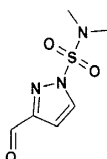


Se agregaron sucesivamente Et_3N (8.24 mL; 57.58 mmol), cloruro de metanosulfonilo (2.67 mL; 34.55 mmol) y cloruro de litio (3.66 g; 86.37 mmol) a una solución de intermedio 32 (5.91 g; 28.79 mmol) en THF (145 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 6.76 g de intermedio 31. La mezcla cruda se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

15

20 Ejemplo A13

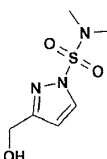
a) Preparación del intermedio 34



Se agregó cloruro de dimetilsulfamoilo (3.09 mL; 28.62 mmol) a una solución de pirazol 3-carboxaldehído (2.5 g; 26.02 mmol) y Et_3N (5.96 mL; 41.63 mmol) en ACN (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 μm , 80g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 4.42 g (84%) de intermedio 34.

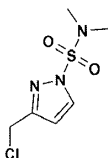
25

30 b) Preparación del intermedio 35



Se agregó en porciones NaBH_4 (987.41 mg; 26.1 mmol) a una solución de intermedio 34 (4.42 g; 21.75 mmol) en MeOH (50 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente 2 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo se tomó con Et_2O ; el precipitado se filtró y se secó produciendo 3.04 g (68%) de intermedio 35.

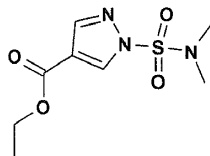
5 c) Preparación del intermedio 36



10 Se agregaron sucesivamente Et_3N (4.24 mL; 29.63 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1.38 mL; 17.78 mmol) y cloruro de litio (1.88 g; 44.45 mmol) a una solución de intermedio 35 (3.04 g; 14.82 mmol) en THF (75 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 3.82 g de intermedio 36 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

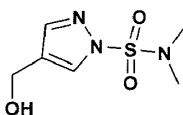
Ejemplo A14

15 a) Preparación del intermedio 37



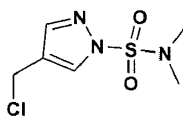
20 Se agregó en porciones NaH (214 mg; 5.35 mmol) a una solución de 4-pirazolcarboxilato de etilo (CAS 37622-90-5) (0.5 g; 3.93 mmol) en DMF (5 mL) bajo flujo de N_2 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se agregó cloruro de dimetilsulfamilo (424 μL ; 3.93 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 μm , 25g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 720 mg (82%) de intermedio 37.

25 b) Preparación del intermedio 38



30 El intermedio 37 (720 mg; 2.91 mmol) en THF (7 mL) se agregó gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (221 mg; 5.82 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente y se agitó todo el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó sucesivamente con agua (220 μL), NaOH (220 μL) y agua (660 μL), luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 229 mg (38%) de intermedio 38.

c) Preparación del intermedio 39

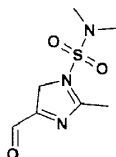


35 Se agregaron sucesivamente Et_3N (0.32 mL; 2.23 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0.104 mL; 1.34 mmol) y cloruro de litio (142 mg; 3.35 mmol) a una solución de intermedio 38 (229 mg; 1.12 mmol) en THF (5 mL) a 5°C bajo flujo de

N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 245 mg (98%) de intermedio 39. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

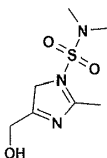
5 Ejemplo A15

a) Preparación del intermedio 40



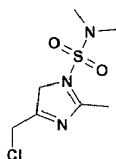
10 Se agregó cloruro de dimetilsulfamoilo (CAS 13360-57-1) (1.81 mL; 16.78 mmol) a una solución de 2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (CAS 35034-22-1) (1.68 g; 15.26 mmol) y Et₃N (3.49 mL; 24.41 mmol) en ACN (17 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó luego sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 24g; fase móvil: 100% de DCM). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 1.36 g (41%) de intermedio 40.

15 b) Preparación del intermedio 41



20 Se agregó en porciones NaBH₄ (284 mg; 7.51 mmol) a una solución de intermedio 40 (1.36 g; 6.26 mmol) en MeOH (15 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua con hielo, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo se tomó con Et₂O; el precipitado se filtró y se secó produciendo 795 mg (58%) de intermedio 41.

c) Preparación del intermedio 42

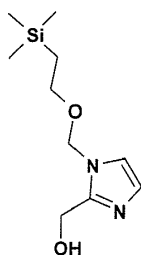


25 Se agregaron sucesivamente Et₃N (1.04 mL; 7.25 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0.337 mL; 4.35 mmol) y LiCl (461.13 mg; 10.9 mmol) a una solución de intermedio 41 (795 mg; 3.62 mmol) en THF (18 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 844 mg (98%) de intermedio 42 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación en la preparación del compuesto 138.

30

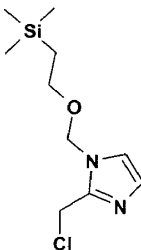
Ejemplo A16

a) Preparación del intermedio 44



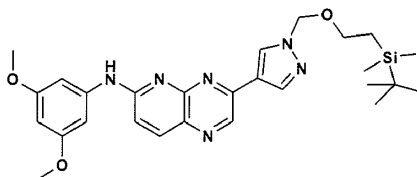
- 5 Una solución de 1-[[2-(Trimetilsilil)-etoxi]-metil]-1H-imidazol-2-carboxaldehído (CAS 101226-42-0) (2.25 g; 9.94 mmol) en MeOH (29 mL) se enfrió hasta -20°C y se trató en porciones con NaBH₄ (0.45 g; 11.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó para dar 2.13 g (94%) de intermedio 44.

b) Preparación del intermedio 45



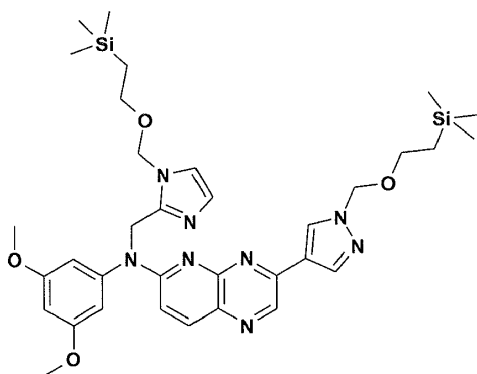
- 10 Se agregó en porciones cloruro de metanosulfonylo (1.07 mL; 13.8 mmol) a una solución de intermedio 44 (2.1 g; 9.2 mmol) y Et₃N (1.92 mL; 13.8 mmol) en DCM (31 mL) at 0°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó por debajo de 0°C durante 1 hora, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó bajo vacío a temperatura ambiente para dar 2.27 g (100%) de intermedio 45 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 c) Preparación del intermedio 46



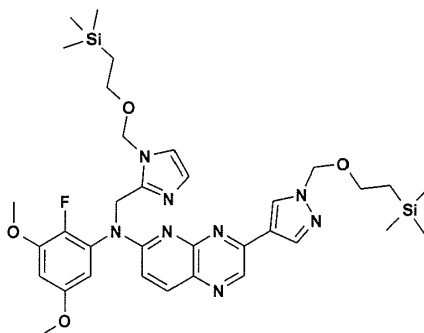
- 20 Se agregó en porciones NaH (0.13 g; 3.27 mmol) al intermedio 47 (1.14 g; 3.27 mmol) en DMF (11 mL) bajo flujo de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1.5 horas, luego se agregó gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (0.58 mL; 3.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.62 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm, 80g; fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 96% de DCM, 4% de MeOH. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.77 g (49%) de intermedio 46 .

25 d) Preparación del intermedio 48

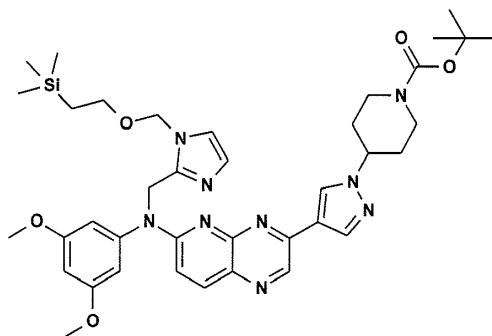


Se agregó NaH (125 mg; 3.13 mmol) bajo N₂ at 10°C a una solución de intermedio 46 (750 mg; 1.57 mmol) en DMF (10 mL). La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos. Se agregó en porciones el intermedio 45 (601 mg; 2.44 mmol) y, la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se enfrió, se vertió en agua enfriada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm, 80g; fase móvil: gradiente desde 0% de NH₄OH, 0% de MeOH, 100% de DCM hasta 0.1% de NH₄OH, 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.78g (72%) de intermedio 48.

10 Preparación análoga del intermedio 66

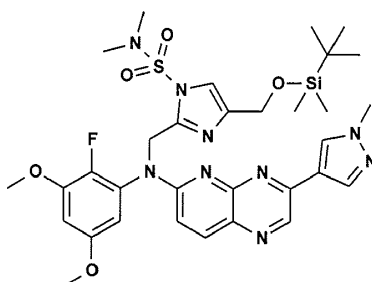


Preparación análoga del intermedio 94



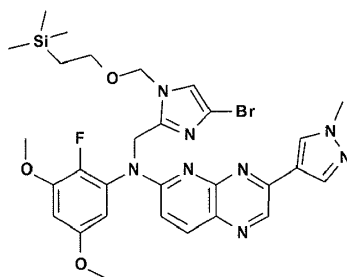
comenzando desde el intermedio 95 y el intermedio 45

15 Preparación análoga del intermedio 97



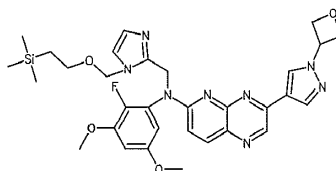
comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 102

Preparación análoga del intermedio 107



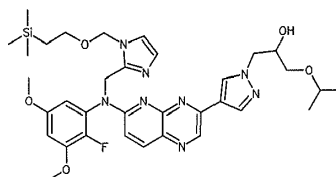
comenzando desde el intermedio 7 y desde el intermedio 108

5 Preparación análoga del intermedio 115



comenzando desde el intermedio 83 y desde el intermedio 45

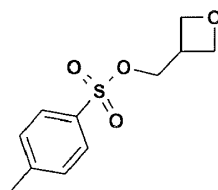
Preparación análoga del intermedio 145



10 comenzando desde el intermedio 146 y desde el intermedio 45

Ejemplo A17

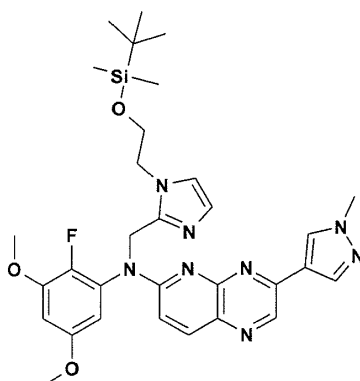
Preparación del intermedio 49



15 Una solución acuosa al 30% de NaOH (1.99 mL; 19.9 mmol) se agregó gradualmente a una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (2.6 g; 13.6 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (CAS 56-37-1) (0.194 g; 0.85 mmol) en tolueno (5 mL) a 5°C. 3-Oxetanometanol (CAS 6246-06-6) (0.915 mL; 11.35 mmol) se añadió gota a gota a menos de 10 ° C. La mezcla de reacción se agitó por debajo de 10°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con DCM (3 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó para dar 2.49 g (91%) de intermedio 49.

20 Ejemplo A18

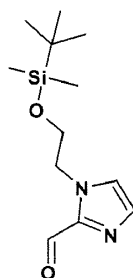
Preparación del intermedio 50



Se agregó NaH (107 mg; 2.68 mmol) a una solución de intermedio 7 (510 mg; 1.34 mmol) en DMF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y se agregó una solución de intermedio 53 (554 mg; 2.02 mmol) en DMF (5 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45µm, 24g; fase móvil: gradiente desde DCM al 99%, MeOH al 1% hasta DCM al 98%, MeOH al 2%). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 200 mg (24%) de intermedio 50 .

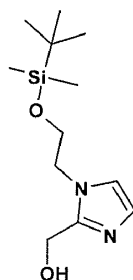
10 Ejemplo A19

a) Preparación del intermedio 51



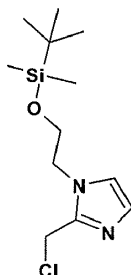
Se agregó en porciones NaH (724 mg; 18.11 mmol) a una solución de 2-imidazolcarboxaldehído (1.16 g; 12.07 mmol) en DMF (58 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos y se agregó (2-bromoetoxi)-tert-bitildimetilsilano (3.11 mL; 14.49 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó todo el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se secó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 µm, 40g; fase móvil: DCM al 99%, MeOH al 1%). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 940 mg (31%) de intermedio 51.

b) Preparación del intermedio 52



Se agregó en porciones NaBH₄ (168 mg; 4.43 mmol) a una solución de intermedio 51 (940 mg; 3.70 mmol) en MeOH (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 597 mg (63%) de intermedio 52.

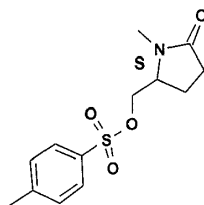
c) Preparación del intermedio 53



- 5 Se agregaron sucesivamente Et₃N (666 μ L; 4.66 mmol), cloruro de metanosulfonilo (216 μ L; 2.79 mmol) y LiCl (296 mg; 6.99 mmol) a una solución de intermedio 52 (597 mg; 2.33 mmol) en THF (12 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 554 mg (87%) de intermedio 53 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ejemplo A20

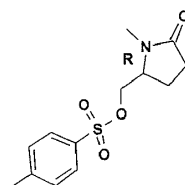
10 Preparación del intermedio 56



- 15 Se agregó en porciones NaH (149 mg; 3.71 mmol) a 5°C bajo N₂ a una solución de p-toluenosulfonato de (S)-5-(Hidroxi-metil)-2-pirrolidinona (CAS 51693-17-5) (1 g; 3.71 mmol) y yodometano (277 μ L; 4.46 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 30 μ m, 30g; fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 390 mg (37%) de intermedio 56.

Ejemplo A21

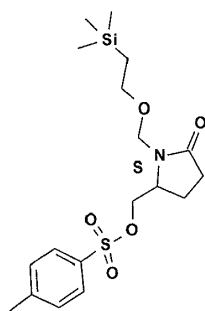
20 Preparación del intermedio 57



- 25 Se agregó en porciones NaH (149 mg; 3.71 mmol) a 5°C bajo N₂ a una solución de intermedio 18 (1 g; 3.71 mmol) y yodometano (277 μ L; 4.46 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 30 μ m, 30g; fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar 377 mg (36%) de intermedio 57.

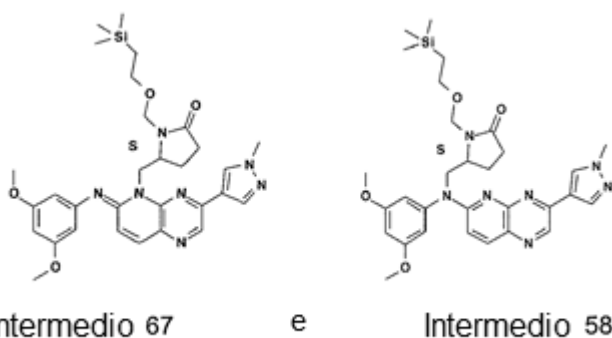
Ejemplo A22

30 a) Preparación del intermedio 59



- 5 Se agregó NaH (30 mg; 0.74 mmol) a 0°C a una solución de cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (0.13 mL; 0.74 mmol) y p-toluenosulfonato de (S)-5-(Hidroxi-metil)-2-pirrolidinona (CAS 51693-17-5) (0.2 g; 0.74 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó 3 horas a 0°C, luego se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.4 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 24g; fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones del producto se evaporaron hasta sequedad para dar 0.142 g (48%, aceite incoloro) de intermedio 59.

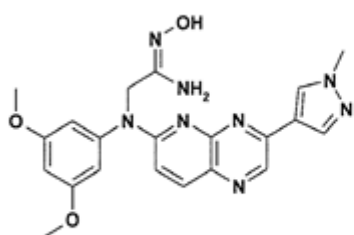
b) Preparación de los intermedios 67 y 58



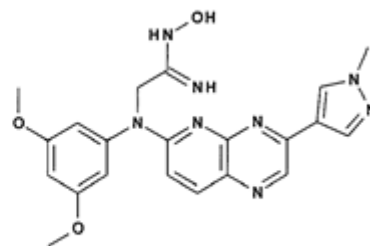
- 10 Se agregó NaH (14.9 mg; 0.37 mmol) a una solución de intermedio 6 0.09 g; 0.25 mmol) en DMF (2.25 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y se agregó una solución de intermedio 59 (0.149 g; 0.37 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días.
- 15 La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.2 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 24g; fase móvil: gradiente desde 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.076 g (52%, aceite de color naranja) de intermedio 67 y 0.05 g (20%, aceite de color naranja, pureza: 60% con base en 1H RMN) de intermedio 58.

20 Ejemplo A23

Preparación de los intermedios 63 y 64



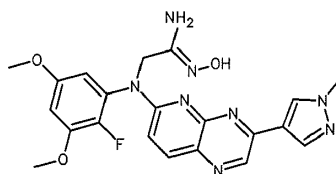
Intermedio 63



e Intermedio 64

- 5 Se agregó hidrocloreto de hidroxilamina (26 mg; 0.37 mmol) a una suspensión del compuesto 187 (100 mg; 0.25 mmol) y Et₃N (52 μ L; 0.37 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.08 g (74%) de una mezcla del intermedio 63 y el intermedio 64 (70/30 con base en 1H RMN).

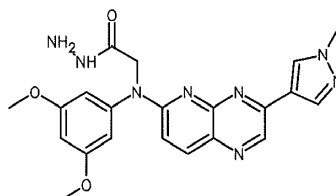
Preparación análoga del intermedio 139



a partir del compuesto 298

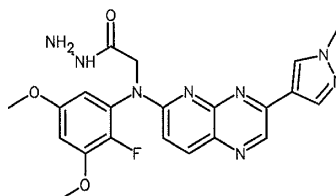
Ejemplo A24

- 10 Preparación del intermedio 65



- 15 Se agregó monohidrato de hidrazina (1.22 ml, 31.2 mol) a una solución del compuesto 189 (0.7 g, 1.56 mmol) en EtOH (70 ml). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar 0.56 g (83%) de intermedio 65, que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

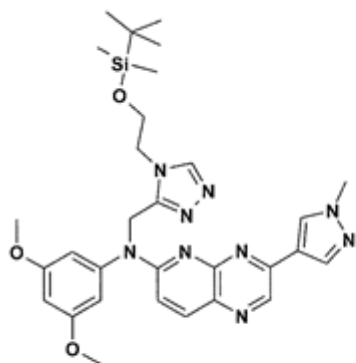
Preparación análoga del intermedio 106



a partir del compuesto 234

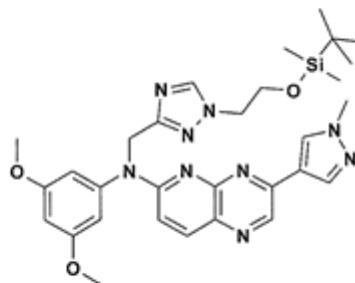
Ejemplo A25

- 20 Preparación del intermedio 76 y 77



Intermedio 76

e

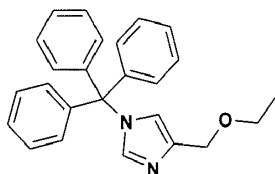


Intermedio 77

Se agregó Cs_2CO_3 (0.3 g; 0.9 mmol) a una solución del compuesto 71 (0.2 g; 0.45 mmol) y (2-Bromoetoxi)-tert-bitildimetilsilano (0.22 mL; 0.99 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua luego salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (609 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm , 24g. Fase móvil: 0.1% de NH_4OH , 3% de MeOH, 97%). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se evaporaron. El residuo (388 mg) se purificó nuevamente por cromatografía sobre sílica gel (Sílca esférica, 5 μm , 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 71% de Heptano, 1% de MeOH (+10% de NH_4OH), 28% de EtOAc hasta 0% de Heptano, 20% de MeOH (+10% de NH_4OH), 80% de EtOAc). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.080 g (29%) de intermedio 76 y 0.175 g (64%) de intermedio 77.

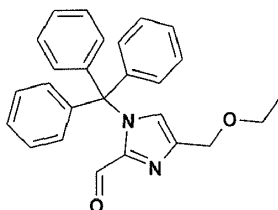
Ejemplo A26

a) Preparación del intermedio 79



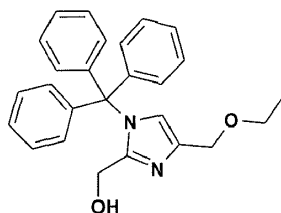
Se agregó en porciones NaH (235 mg; 5.88 mmol) a una suspensión de 1-Tritil-1H-imidazol-4-metanol (CAS 33769-07-2) (1 g; 2.94 mmol) en DMF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y se agregó gota a gota bromoetano (219 μL ; 2.94 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego se disolvió en ACN y se evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó dos veces en EtOH y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 μm , 24g; fase móvil: gradiente desde 99% de DCM, 1% de MeOH hasta 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 675 mg (62%) de intermedio 79.

b) Preparación del intermedio 80



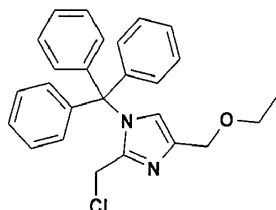
Una solución de nBuLi 1.6M en hexano (1.17 mL; 1.87 mmol) se agregó gota a gota a una solución de intermedio 79 (575 mg; 1.56 mmol) en THF (11 mL) a -78°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, luego se agregó gota a gota DMF (846 µL; 10.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, se dejó calentar hasta 0°C durante un período de 3 horas, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45µm, 12g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 556 mg (90%) de intermedio 80.

c) Preparación del intermedio 81



Se agregó en porciones NaBH₄ (64 mg; 1.68 mmol) a una solución de intermedio 80 (556 mg; 1.40 mmol) en MeOH (5 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 530 mg (95%) de intermedio 81 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

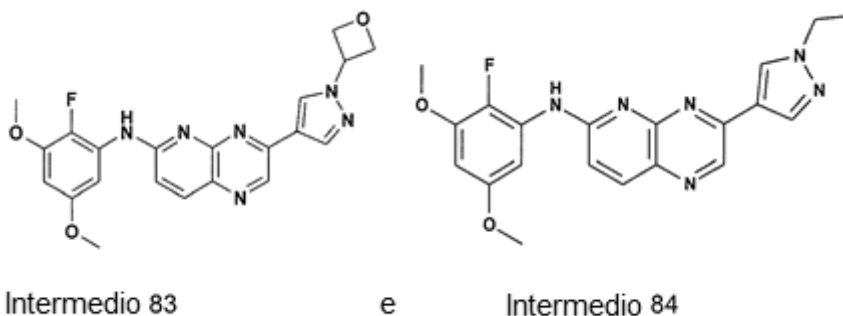
d) Preparación del intermedio 82



Se agregaron sucesivamente Et₃N (0.37 mL; 2.66 mmol), cloruro de metanosulfonilo (124 µL; 1.60 mmol) y LiCl (169.15 mg; 3.99 mmol) a una solución de intermedio 81 (530 mg; 1.33 mmol) en THF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 610 mg de intermedio 82 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A27

Preparación de los intermedios 83 y 84



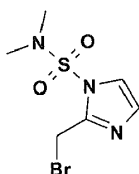
El intermedio 26 (2.08 g, 4.68 mmol), metanosulfonato de oxetan-3-ilo (CAS: 148430-81-3) (1.14 g; 7.49 mmol) y carbonato de cesio (2.29 g; 7.02 mmol) en DMF (35 mL) se agitaron en un tubo sellado a 100°C durante 6 horas. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (5g de SiOH

irregular de carga seca 70-200 μ m, SiOH irregular, 15-45 μ m, 25g; fase móvil : gradiente desde 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2 fracciones

- 5 • Fracción 1: 80 mg de un compuesto que se disolvió en ACN, cristalizado a partir de CAN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó produciendo 27 mg (1%) de intermedio 84. M.P.:187-188°C (Kofler).
- Fracción 2: 550 mg de intermedio impuro 83 fue purificado por SFC aquiral (AMINO 6 μ m 150x21.2mm; fase móvil 0.3% de ISOPROPILAMINA, 75% de CO₂, 25% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 420 mg (21%) de intermedio 83.

Ejemplo A28

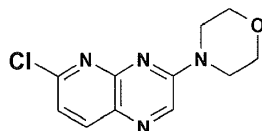
10 Preparación del intermedio 87



- 15 Se agregó Et₃N (1.4 mL; 9.7 mmol) a una solución de 2-(hidroximetil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (CAS 935862-80-9) (1 g; 4.87 mmol) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C bajo N₂ y se agregaron cloruro de metanosulfonilo (0.45 mL; 5.85 mmol) seguido por bromuro de litio (1.27 g; 14.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (1.43 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μ m, 24g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 0.92 g (70%) de intermedio 87.

Ejemplo A29

20 Preparación del intermedio 90

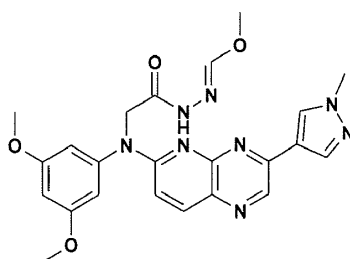


- 25 Una solución de 3,6-dicloropirido[2,3,b]pirazina (CAS: 1350925-22-2) (14 g; 69.99 mmol), morfolina (12.32 mL; 139.98 mmol), Et₃N (19.4 mL; 139.98 mmol) en DCM (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agregó agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad El residuo (17g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular , 20-45 μ m, 450g; Fase móvil: 40% de Heptano, 10% de MeOH (+10% de NH₄OH), 50% AcOEt). Las fracciones del producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 9.7 g (55%) de intermedio 90
- 30 • Fracción 2: 4.9 g de intermedio impuro 90 que se purificó por SFC aquiral (Fase estacionaria: Chiralpak IA 5 μ m 250*20mm; Fase móvil: 55% de CO₂, 45% de MeOH) para producir 3.3 g adicionales (19%) de intermedio 90.

Ejemplo A30

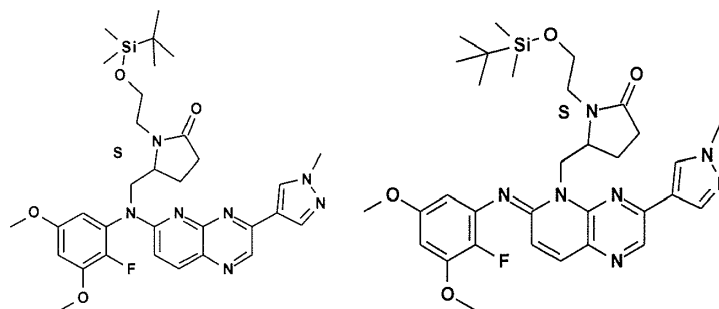
Preparación del intermedio 91



Una solución de intermedio 65 (316 mg; 0.73 mmol) en ortoformiato de trimetilo (CAS 149-73-5) (80 mL; 731.24 mmol) se sometió a reflujo (100°C) durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad produciendo 350 mg de intermedio 91 que se usó directamente en la siguiente etapa.

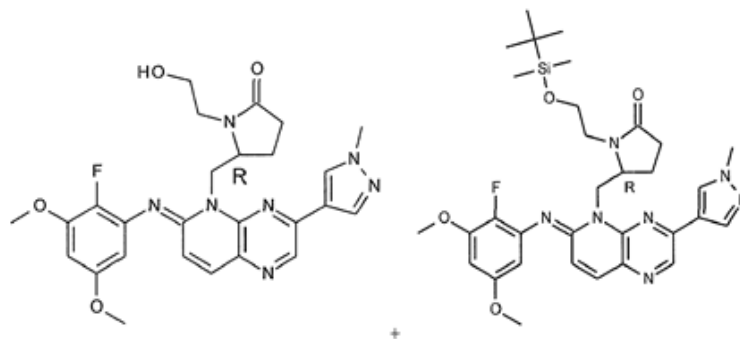
Ejemplo A31

5 Preparación de los intermedios 92 y 93



Se agregó en porciones NaH (50.26 mg; 1.26 mmol) a una solución de una mezcla 93/7 del compuesto 46 y el compuesto 45 (400 mg; 0.21 mmol) en DMF (8 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos luego se agregó gota a gota (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (198 µl; 0.92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 415 mg (78%) de una mezcla de intermedios 92 y 93 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. En esta mezcla, también estaban presentes cantidades del compuesto 218 y 219.

Preparación análoga del intermedio 111 (mezcla) a partir del compuesto 53

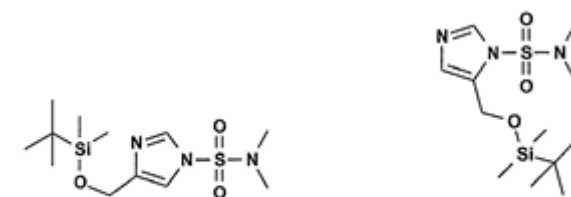


Intermedio 111

15

Ejemplo A32

a) Preparación de los intermedios 98 y 99



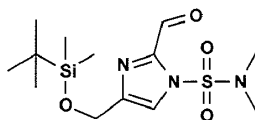
Intermedio 98

e

Intermedio 99

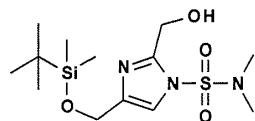
Se agregaron Et₃N (3.75 mL; 26.2 mmol) y cloruro de dimetilsulfamilo (CAS 13360-57-1) (2.26 mL; 21 mmol) a una solución de 5-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-1H-imidazol (CAS 127056-45-5) (3.71 g; 17.5 mmol) en ACN (38 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 µm, fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó produciendo 2.52 g (45%) de intermedio 98 y 1.11 g (20%) de intermedio 99.

b) Preparación del intermedio 100



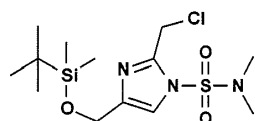
Se agregó gota a gota nBuLi 1.6M en hexano (5.85 mL; 9.35 mmol) a una solución de intermedio 98 (2.49 g; 7.79 mmol) en THF (52 mL) at -78°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos at -78°C y se agregó DMF (3.8 mL; 49.1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora at -78°C permitiendo que la temperatura se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl, luego se agregaron agua y EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 µm, 120 g; fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó produciendo: 1.1 g (41%) de intermedio 100.

c) Preparación del intermedio 101



Se agregó borohidruro de sodio (122 mg; 3.22 mmol) a una solución de intermedio 100 (1.12 g; 3.22 mmol) en MeOH (32 mL) at 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se tomó por DIPE y heptanos, se filtró y se secó produciendo 0.9 g (80%) de intermedio 101.

d) Preparación del intermedio 102

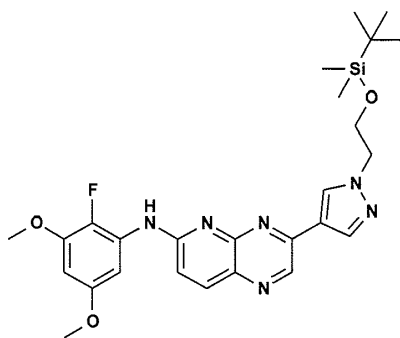


Se agregaron sucesivamente iEt₃N (0.369 mL; 2.58 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0.12 mL; 1.55 mmol) y LiCl (0.164 g; 3.86 mmol) a una solución de intermedio 101 (0.45 g; 1.29 mmol) en THF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 0.47 g (100%) de intermedio 102 que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

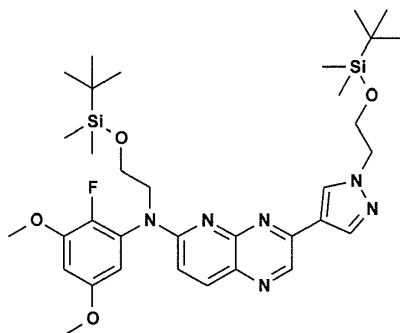
Ejemplo A33

Preparación de los intermedios 103, 104 y 105

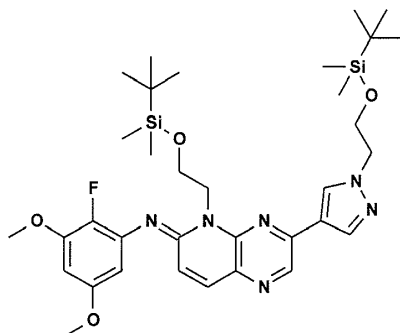
intermedio 104



intermedio 103



y el intermedio 105



5

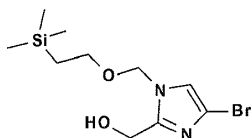
Se agregaron Cs_2CO_3 (533.61 mg; 1.64 mmol), luego (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (211 μL ; 0.98 mmol) a una solución de intermedio 26 (300 mg; 0.82 mmol) en ACN (6 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 μm , 24g; fase móvil: gradiente desde 99% de DCM, 1% de MeOH hasta 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 10 mg (2%) de intermedio 105, 70 mg (13%) de intermedio 103 y 124 mg (29%) de intermedio 104.

10

Ejemplo A34

a) Preparación del intermedio 109

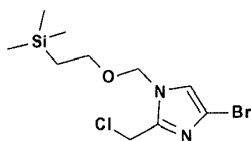
15



20

Se agregó en porciones borohidruro de sodio (3.2 g; 85.89 mmol) a una solución de 4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] etil éster de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (CAS 954125-17-8) (25g; 71.57 mmol) en etanol (500 mL) a 5°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 18.65 g (85%) de intermedio 109.

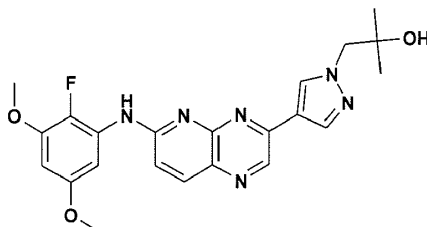
b) Preparación del intermedio 108



5 Se agregaron sucesivamente Et₃N (466 μ L; 3.255 mmol), metanosulfonylcloruro (151 μ L; 1.953 mmol) y LiCl (207 mg; 4.882 mmol) a una solución de intermedio 109 (500 mg; 1.627 mmol) en THF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 539 mg (100%) de intermedio 108 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A35

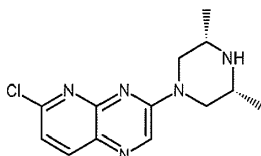
10 Preparación del intermedio 110



15 Se agregó óxido de isobutileno (155 μ L; 1.73 mmol) a una solución de intermedio 26 (700 mg; 1.58 mmol) y Cs₂CO₃ (1.03 g; 3.15 mmol) en ACN (10.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 μ m, 24g; fase móvil: gradiente desde 99% de DCM, 1% de MeOH hasta 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 192 mg (28%) de intermedio 110 .

Ejemplo A36

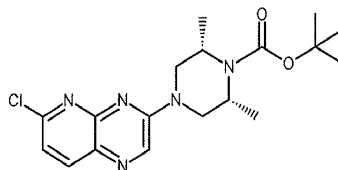
a) Preparación del intermedio 118 (cis)



20 Una solución de 3,6-dicloropirido[2,3-b]pirazina (1 g; 5 mmol), 2,6-dimetilpiperazine (0.81 mL; 7 mmol), trietilamina (1.39 mL; 10 mmol) en DCM (86 mL) se agitó a 0°C durante 4 horas, luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agregó agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir 1.38 g de intermedio 118 (85%) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25

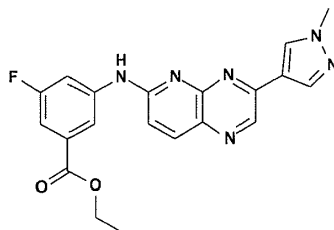
b) Preparación del intermedio 119 (cis)



30 Se agregó en porciones dicarbonato de di-tert-butilo (1.3 g; 5.96 mmol) a una solución de intermedio 118 (1.38 g; 4.97 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 mL; 11.43 mmol) en dioxano (35mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, luego la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (2.41 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (irregular 15-40 μ m, 40 g, fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y se concentraron bajo presión reducida para producir 700 mg (37 %) de intermedio 119.

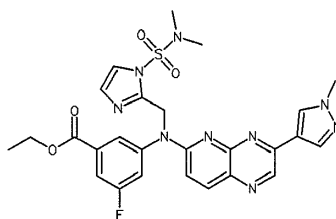
Ejemplo A37

a) Preparación del intermedio 120



- 5 Una mezcla de intermedio 5 (1.54 g; 6.28 mmol) y etil éster de ácido 5-amino-3-fluorobenzoico (CAS 850807-08-8) (2.3 g; 12.56 mmol) en *n*-propanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de ACN; el precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo vacío para dar 285 mg (12%) de intermedio 120. M.P.: 250-260°C (Kofler).

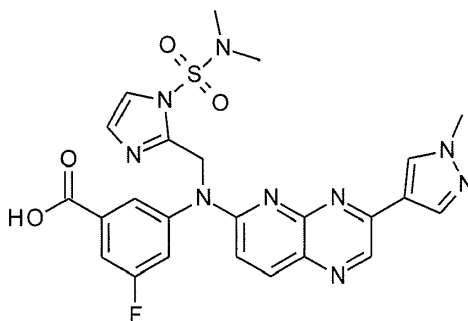
10 b) Preparación del intermedio 121



- 15 Se agregó NaH (61 mg; 1.529 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂ a una solución de intermedio 120 (300 mg; 0.765 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó 2-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida (CAS 935862-81-0) (0.31 g; 1.376 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada, se acidificó con una solución acuosa 6*N* de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (500 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 24g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 250 mg (56%) de intermedio 121.

20

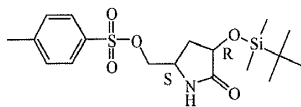
c) Preparación del intermedio 122



- 25 Una mezcla de intermedio 121 (200 mg; 0.35 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (25 mg; 1.04 mmol) en THF (8 mL) y agua (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 3*N* de HCl. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego Et₂O y se secó bajo vacío para dar 200 mg (cuantitativo) de intermedio 122.

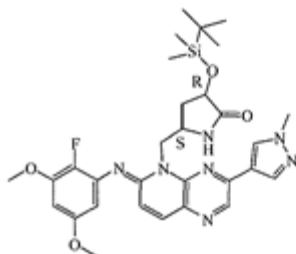
Ejemplo A38

a) Preparación del intermedio 124

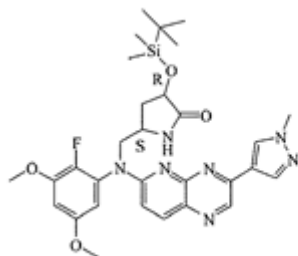


Se agregaron sucesivamente trietilamina (1.4 mL; 9.78 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (1.86 g; 9.78 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (99 mg; 0.815 mmol) a una solución de 3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-(hidroximetil)-, (3R,5S)-2-pirrolidinona (CAS 1311406-99-1) (2 g; 8.15 mmol) en DCM (20 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ y, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa al 10% de K₂CO₃. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (400 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 24g; fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2.48 g de intermedio 124 (76%).

b) Preparación de los intermedios 125 y 126



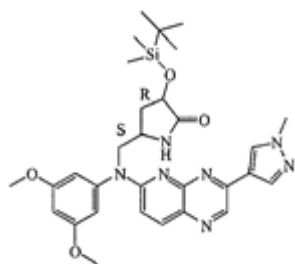
Intermedio 125



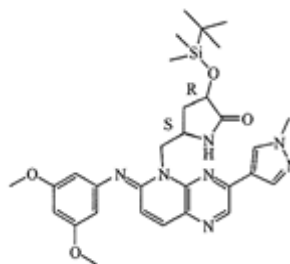
Intermedio 126

Se agregó NaH (105 mg; 2.629 mmol) a una solución de intermedio 7 (500 mg; 1.314 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 15 minutos. Se agregó una solución de intermedio 124 (1 g; 2.629 mmol) en DMF (5 mL) durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (1.4g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 300g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 5% iPrOH, 95% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 300 mg (37%) de intermedio 125 y 540 mg (56%) de intermedio 126.

Preparación análoga de los intermedios 127 y 128



Intermedio 127



e

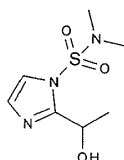
Intermedio 128

comenzando desde el intermedio 6 y el intermedio 124

Ejemplo A39

a) Preparación del intermedio 130

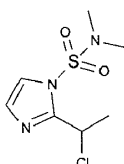
5



Se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (36.91 mL; 36.91 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂ a una solución de 2-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (CAS 167704-98-5) (5 g; 24.60 mmol) en Et₂O (250 mL). La reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 5.09 g (66%) de intermedio 130 (70% de pureza con base en 1H RMN).

10

b) Preparación del intermedio 131

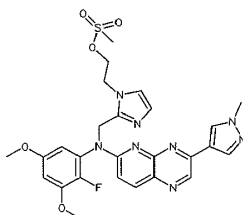


Se agregaron sucesivamente Et₃N (6.65 mL; 46.43 mmol), cloruro de metanosulfonilo (2.16 mL; 27.86 mmol) y cloruro de litio (2.95 g; 69.64 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂ a una solución de intermedio 130 (5.09 g; 23.21 mmol) en THF (127 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 μm, 80g; fase móvil: 100% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 3.26 g (84%) de intermedio 131.

20

Ejemplo A40

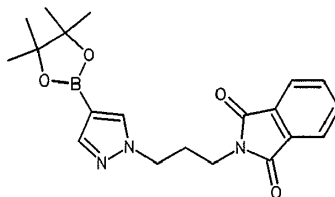
Preparación del intermedio 132



5 Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.13 mL; 1.64 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂ a una solución del compuesto 145 (0.275 g; 0.55 mmol) y trietilamina (0.31 mL; 2.18 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 2 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente para dar 376 mg de intermedio 132 que se usó sin purificación para la siguiente etapa.

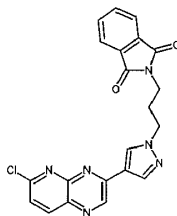
Ejemplo A41

a) Preparación del intermedio 135



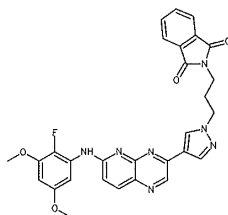
10 Se agregó gota a gota NaH (1.55 g; 38.65 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂ a una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (5 g; 25.77 mmol) en DMF (40 mL). La reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se agregó gota a gota una solución de N-(3-bromopropil)-ftalimida (11 g; 41.23 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (two
15 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (11.8 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm, 450g; fase móvil: 62% de heptano, 3% de MeOH, 35% AcOEt). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2.8 g (29%) de intermedio 135.

b) Preparación del intermedio 136



20 Una solución de intermedio 5a (1.6 g; 6.48 mmol), el intermedio 135 (2.6 g; 6.48 mmol) en una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (16 mL; 32.4 mmol) y 1,2-dimetoxietano (65 mL) se desgasificó con N₂ durante 15 minutos. Luego, se agregó PdCl₂(dppf).DCM (0.474 g; 0.65 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1h30, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se filtró sobre una almohadilla de celite® y se extrajo con EtOAc. La
25 capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.6 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm, 450g; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 1% de MeOH, 99% de DCM hasta 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 1 g (37%) de intermedio 136.

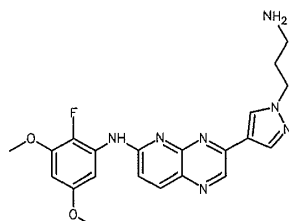
c) Preparación del intermedio 137



30 Se agregó una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (0.06 mL; 0.24 mmol) a una solución de intermedio 136 (1 g; 2.39 mmol) en n-propanol (15 mL). Se agregó 2-fluoro-3,5-dimetoxianilina (0.82 g; 4.78 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución
35 acuosa de NH₄OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad.

El residuo (1.84 g) se disolvió en DCM. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.81 g (61%) de intermedio 137. El filtrado se concentró y el residuo resultante fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 40g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 2% de MeOH, 98% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.479 g adicionales (36%) de intermedio 137.

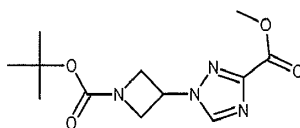
5 d) Preparación del intermedio 138



10 El intermedio 137 (1.2 g, 2.17 mmol) y monohidrato de hidrazina (1 mL, 21.7 mmol) en EtOH (8 mL) se calentaron a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua enfriada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 1 g de intermedio 138 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo A42

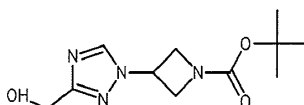
a) Preparación del intermedio 141



15 Se agregó NaH (1.88 g; 47.2 mmol) a una solución de metil éster de ácido 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (5 g; 39.3 mmol) en DMF (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 20 minutos seguido por 1 hora a 70°C. Se agregó 1-(Tert-butoxicarbonil)-3-(metanosulfonilo)azetidina (CAS: 141699-58-3) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 48 horas. La solución se enfrió hasta 0°C y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 1/5) para dar 2 g (18%) de intermedio 141.

20

b) Preparación del intermedio 142

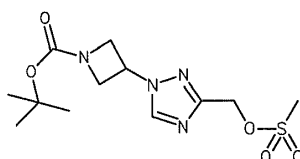


25

30 Se agregó borohidruro de sodio (1.07 g; 28.3 mmol) a 0°C a una solución de intermedio 141 (2 g; 7.09 mmol) en MeOH (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, luego se sometió a reflujo durante 40 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó agua (50 ml) lentamente. La solución se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (fase móvil: DCM/MeOH 30/1) para dar 0.781 g (43%) de intermedio 142

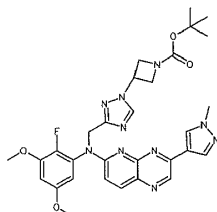
30

c) Preparación del intermedio 143



5 Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.27 mL; 3.461 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂ a una solución de intermedio 142 (440 mg; 1.73 mmol) y trietilamina (0.72 ml; 5.191 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 500 mg (87%) de intermedio 143 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

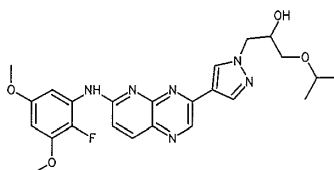
d) Preparación del intermedio144



10 Se agregó NaH (168 mg; 4.2 mmol) a una solución de intermedio 7 (798 mg; 2.1 mmol) en DMF (21 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de intermedio 143 (1.21 g; 3.66 mmol) en DMF (7 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 40g; fase móvil: 0.5% de NH₄OH, 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 560 mg (60%) de intermedio 144.

Ejemplo A43

Preparación del intermedio 146

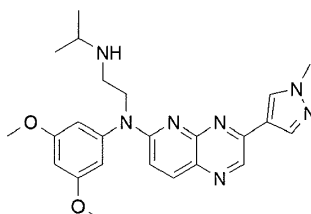


20 Se agregó glicidil isopropil éter (207 µL; 0.1.64 mmol) a una solución de intermedio 26 (500 mg; 1.37 mmol) y carbonato de cesio (889.36 mg; 2.73 mmol) en ACN (7.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular 15-45µm, 24g Gracia; fase móvil: gradiente desde 98% de DCM, 2% de MeOH, 0.2% de NH₄OH hasta 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.3% de NH₄OH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (200 mg) se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó para producir 44 mg de intermedio 146 (7%). M.P.: 150°C (kofler). El licor madre se evaporó para dar 156 mg adicionales (24%) de intermedio 146.

B. Preparación de los compuestos

30 Ejemplo B1

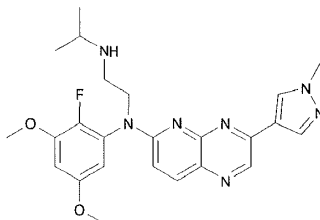
Preparación del compuesto 1



35 A una solución de intermedio 6 (498 mg; 1.37 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (15 ml) y agua (1 ml) se agregaron a temperatura ambiente, 1-butanaminio, *N,N,N*-tributil-bromuro (1:1) (111 mg ; 0.34 mmol) y KOH (1.36 g ; 20.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-2-propanamina (304 mg ; 1.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta

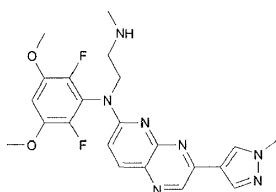
temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel ($5\mu\text{m}$, fase móvil, gradiente desde 0.2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1.1% de NH_4OH , 88% de DCM, 11% de MeOH). Las fracciones deseadas del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se tomó en Et_2O para producir 128 mg (21%) de compuesto 1.

Preparación análoga del compuesto 2



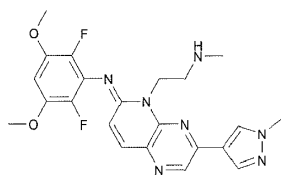
Ejemplo B2

Preparación del compuesto 3



10

y compuesto 4



15

20

A una solución de intermedio 12 (716 mg ; 1.8 mmol) en tetrahidro-2-metilfurano (15 ml) y agua (1 ml) se agregaron a temperatura ambiente, 1-butanamino, *N,N,N*-tributil-, bromuro (290 mg ; 2.7 mmol) y KOH (1.8 g; 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-metilamina (252 mg ; 2.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 50°C . La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel ($15\text{-}40\mu\text{m}$ 300g; fase móvil, g Gradiente desde 0.5% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% de MeOH hasta 0.5% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se recolectaron, concentraron y el residuo (1.3g) se purificó por SFC aquiral en (fase móvil 0.3% isopropilamina, 82% de CO_2 , 18% de MeOH). Las dos fracciones de producto deseadas se recolectaron, se evaporaron hasta sequedad para proveer la Fracción 1 (83 mg, 10%) y la Fracción 2 (226 mg, 26%).

25

Alternativamente, los compuestos 3 y 4 también se prepararon de la siguiente manera:

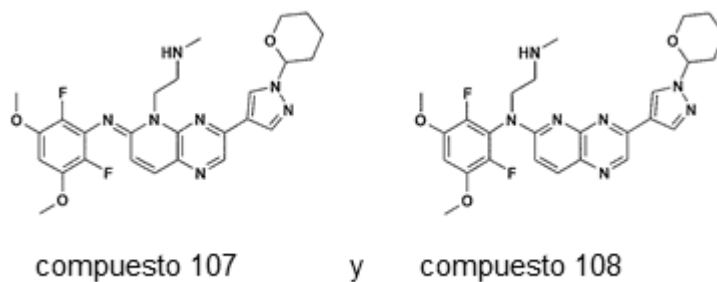
30

Una solución de KOH (12.4 g; 188 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (200 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron agua (20 mL), el intermedio 12 (5 g; 12.6 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (1.62 g; 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó clorhidrato de (2-cloroetil)-metilamina (3.3 g; 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C . La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida.

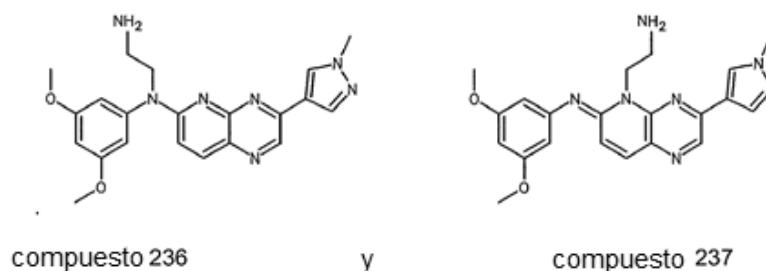
35

El residuo (5.6 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular , $20\text{-}45\mu\text{m}$, 450g; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH hasta 0.5% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó hasta sequedad produciendo 0.6g (10%) de compuesto 4 y 2g de un residuo intermedio que se cristalizó a partir de Et_2O para dar 1.64 g (29%) de compuesto 3 . M.P.: 159°C (DSC). $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$. 0,09 Et_2O . 0,02 DCM.

Preparación análoga de compuestos 107 y 108 comenzando desde el intermedio 30

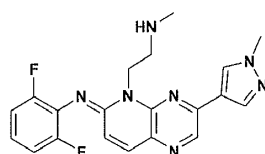


Preparación análoga del compuesto 236 y 237 comenzando desde el intermedio 6



Ejemplo B2a

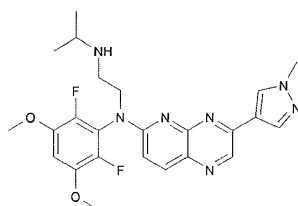
5 Preparación del compuesto 44



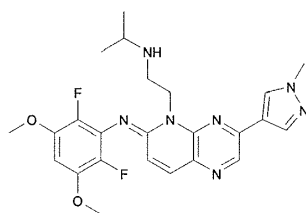
- 10 Se agregaron agua (0.5 mL), el intermedio 17 (0.17 g; 0.51 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (41 mg; 0.13 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de hidróxido de potasio (0.50 g; 7.63 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó clorhidrato de (2-cloroetil)-metilamina (CAS 4535-90-4) (0.119 g; 0.92 mmol).
 15 La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH esférico, 10µm, 60g; fase móvil: gradiente desde 0.5% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH hasta 0.5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar 30 mg (15%) que se tomaron en Et₂O y se evaporaron para dar 29 mg (14%) de compuesto 44, M.P.: 80°C (goma, Kofler).

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 5

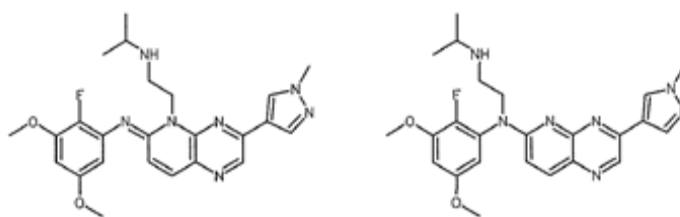


- 20 y compuesto 6



5 A una solución de intermedio 12 (400 mg ; 1.0 mmol) en tetrahidro-2-metilfurano (10 ml) y agua (0.66 ml) se agregaron a temperatura ambiente, 1-butanamino, *N,N,N*-tributil-bromuro (81 mg; 0.25 mmol) y KOH (994 mg; 15.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-2-propanamina (222 mg ; 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (15-40µm 90g; fase móvil, 0.5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones se recolectaron, concentraron y el residuo (165 mg) se purificaron por SFC aquiral (20µm 430g, fase móvil 0.3% isopropilamina, 75% de CO₂, 25% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron como Fracción 1 (120 mg) y Fracción 2, produciendo 16 mg (3%) de compuesto 6. La Fracción 1 se tomó en Et₂O para producir 107 mg (22%) de compuesto 5 (MP: 183°C (DSC)).

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de compuestos 37 y 2 comenzando desde el intermedio 7

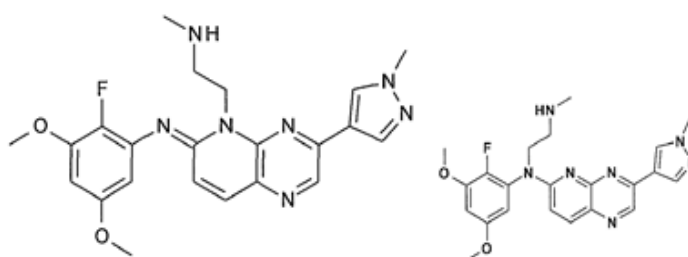


Compuesto 37

y

Compuesto 2

15 Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de compuestos 38 y 39 comenzando desde el intermedio 7

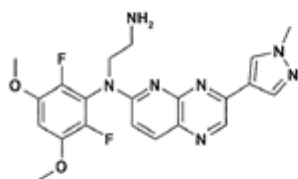


compuesto 38

y

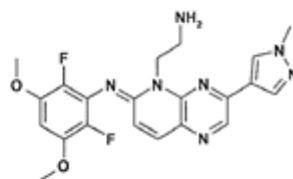
compuesto 39

20 Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de compuestos 67 y 68 comenzando desde el intermedio 12



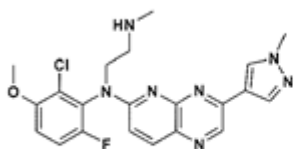
Compuesto 67

y



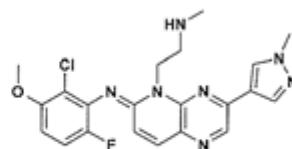
Compuesto 68

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de compuestos 69 y 70 comenzando desde el intermedio 20



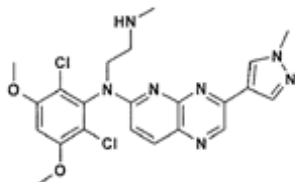
Compuesto 69

y



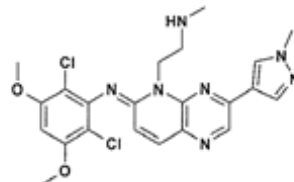
Compuesto 70

- 5 Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de compuestos 81 y 82 comenzando desde el intermedio 22



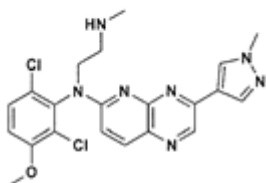
Compuesto 81

y



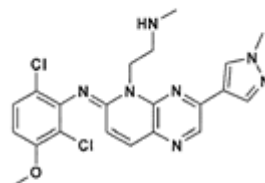
Compuesto 82

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de compuestos 83 y 84 comenzando desde el intermedio 19



Compuesto 83

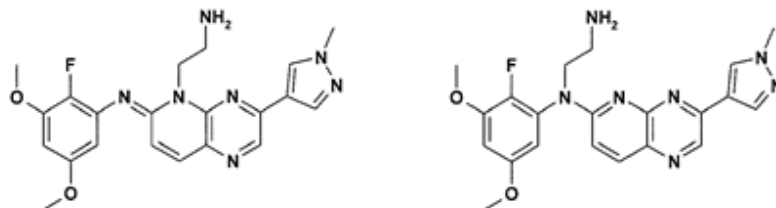
y



compuesto 84

10

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de compuestos 167 y 168 comenzando desde el intermedio 7

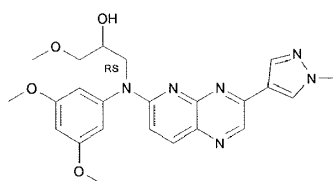


compuesto 167

y compuesto 168

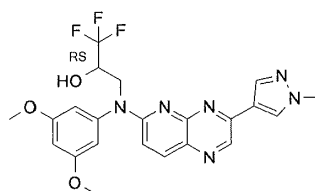
Ejemplo B4

Preparación del compuesto 7



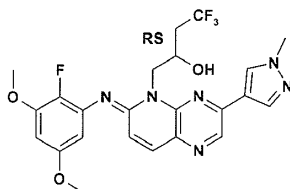
- 5 A una solución de intermedio 6 (352 mg ; 0.97 mmol) en DMF (10 ml), se agregó bajo N_2 a $5^\circ C$, NaH (39 mg ; 0.97 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a $5^\circ C$ durante 45 minutos luego se agregó gota a gota 2-(metoximetil)-oxirano (0.082 ml; 0.92 mmol) a $5^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a $5^\circ C$ luego se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se agitó a $80^\circ C$ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre agua con hielo y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 μm ; fase móvil, gGradiente desde 100% de DCM hasta 0.8% de NH_4OH , 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones se recolectaron y se purificaron por SFC aquiral en (2 etilpiridina 6 μm , fase móvil, 0.3% isopropilamina, 78% de CO_2 , 22% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó, produciendo 46 mg (10%) de compuesto 7 (MP: $65^\circ C$ (Kofler)).

- 15 Preparación análoga del compuesto 8

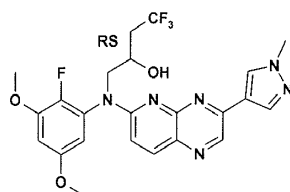


Ejemplo B4a

Preparación del compuesto 29



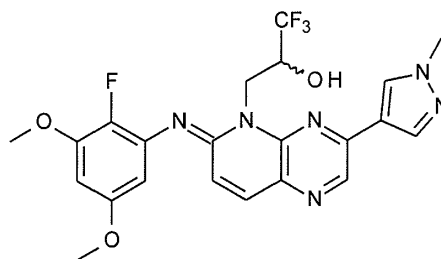
- 20 y preparación de compuesto 30



Se agregó NaH (56 mg; 1.39 mmol) a una solución de intermedio 7(560 mg; 1.47 mmol) en DMF (25 mL) bajo N₂ a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos luego se agregó gota a gota 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (CAS 359-41-1) (0.12 mL; 1.39 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo (929 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 71% de Heptano, 1% de MeOH, 28% de EtOAc hasta 0% de Heptano, 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 23 mg (3%) de compuesto 29, M.P.: goma a 100°C (kofler), y 66 mg (9%) de compuesto 30. M.P.: 202°C (kofler)

10 Ejemplo B4b

Preparación del compuesto 31

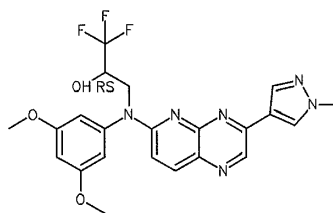


A una solución de intermedio 7 (1 g ; 2.51 mmol) en DMF (25 mL) se agregó bajo N₂ a 5°C, NaH 60% en aceite mineral (95.4 mg ; 2.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 45 minutos luego se agregó gota a gota 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0.21 mL ; 2.38 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, durante la noche a temperatura ambiente y 3 horas a 50°C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida.

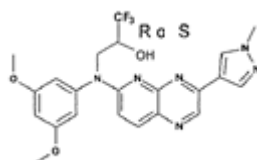
El residuo (1.69g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 30g; Fase móvil: 20% heptanos, 80% de EtOAc). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se concentró para producir 92 mg de una fracción de intermedio que se purificó por SFC aquiral en (2 ETILPIRIDINA 6µm 150x21.2mm; Fase móvil: 80% de CO₂, 20% de MeOH) para dar 40 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para producir 35mg (3%) de compuesto 31. M.P.:200°C (kofler)

Ejemplo B4c

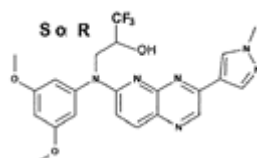
Preparación del compuesto 8



y preparación de compuesto 33



y compuesto 34



Se agregó NaH (99 mg; 2.46 mmol) a una solución de intermedio 6(940 mg; 2.59 mmol) en DMF (25 mL) bajo N₂ a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0.21 mL; 2.46 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se agitó luego a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (1.41 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm; fase móvil 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2%MeOH hasta 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.59 g) se purificaron por SFC aquiral (DIETILAMINOPROPILO, 5µm, 150x21.2mm; fase móvil: 93% de CO₂, 7% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 219 mg (18%) de compuesto 8 .

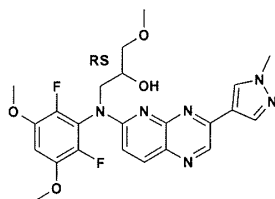
300 mg de compuesto 32 (obtenidos a partir de 7.4 mmol de intermedio 6) se purificaron por SFC aquiral (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; fase móvil: 60% de CO₂, 40% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción A: 135 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O para dar 112 mg (3%) de compuesto 33 . M.P.: 208°C (DSC)

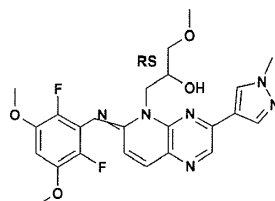
- Fracción B: 147 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O para dar 127 mg (4%) de compuesto 34 . M.P.: 208°C (DSC).

Ejemplo B4d

Preparación del compuesto 50



20 y preparación de compuesto 51



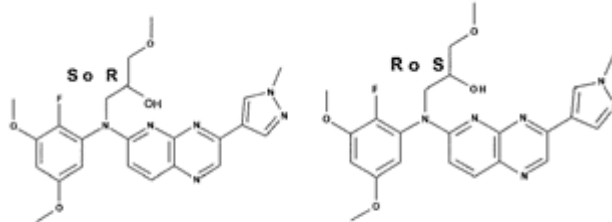
Se agregó NaH (201 mg; 5.02 mmol) a una solución de intermedio 12 (2 g; 5.02 mmol) en DMF (35 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota una solución de glicidil metil éter (0.42 mL; 4.77 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 300g; fase móvil: 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 250 mg de la fracción 1 (impuro) y 60 mg de la fracción 2 (impuro).

La Fracción 1 se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA, 6µm, 150x21.2mm; fase móvil 80% de CO₂, 20% de MeOH). El residuo se tomó en ACN y se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar 78 mg (3%) de compuesto 50 . M.P.: 162-163°C (Kofler).

La Fracción 2 se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA, 6µm, 150x21.2mm; fase móvil 80% de CO₂, 20% de MeOH). El residuo se tomó en ACN y se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar 28 mg (1%) de compuesto 51 . M.P.: 180°C (Kofler).

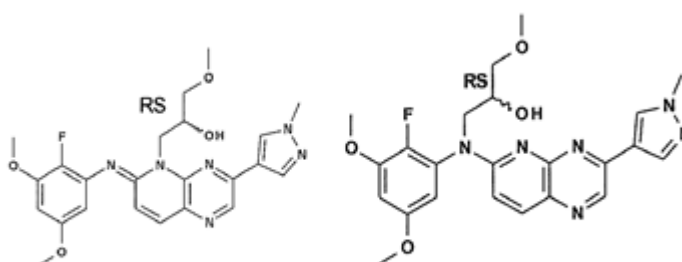
Ejemplo B4e

Preparación del compuesto 59, 58 y 60



compuesto 59

compuesto 58



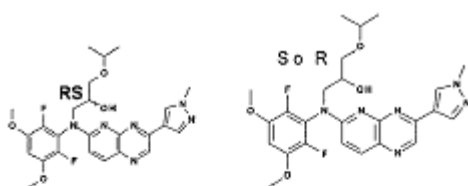
compuesto 60

y compuesto 57

5 Se agregó NaH (105 mg; 2.63 mmol) a una solución de intermedio 7 (1 g; 2.63 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota una solución de glicidil metil éter (0.22 mL; 2.50 mmol) en DMF (5 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 300g; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 0.1% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

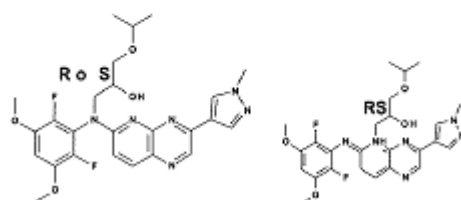
- Fracción A: 243 mg de compuesto 57 que se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; fase móvil: 60% de CO₂, 40% iPrOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 51 mg (4%) de compuesto 58 ; M.P.: 94-95°C (Kofler); y 51 mg (4%) de compuesto 59 ; M.P.: 94-95°C (Kofler).
- Fracción B: 227 mg de compuesto 60 que se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA 6µm 150x21.2mm; fase móvil 85% de CO₂, 15% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó. El residuo resultante se tomó en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 76 mg (6%) de compuesto 60 . M.P.: 114°C (kofler)

Preparación análoga de compuestos 61, 62, 63 y 64 comenzando desde el intermedio 12



compuesto 61

compuesto 62



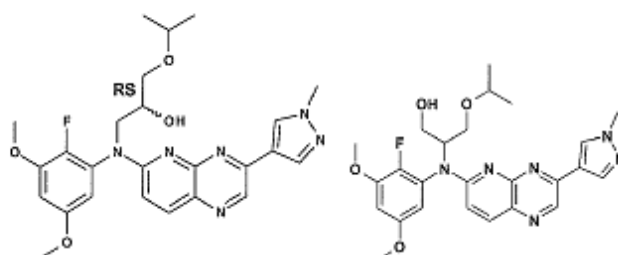
compuesto 63

y

compuesto 64

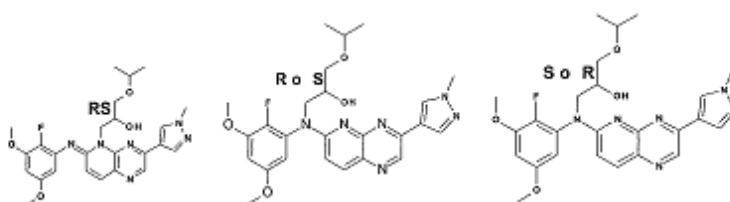
Ejemplo B4e1

Preparación de los compuestos 75 ,76, 77, 78 y 79



Compuesto 75

compuesto 76



compuesto 77

compuesto 78

y compuesto 79

5

Se agregó NaH (210 mg; 5.26 mmol) a una solución de intermedio 7 (2 g; 5.26 mmol) en DMF (35 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota una solución de glicidil isopropil éter (0.63 mL; 5.00 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 300g; fase móvil: 0.3% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

10

• Fracción 1: 600 mg de un residuo de intermedio que se purificó por SFC aquiral (2-ETILPIRIDINA, 6µm, 150x21.2mm; fase móvil: 90% de CO₂, 10% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

15

◦ Fracción A: 271 mg que se cristalizaron a partir de ACN para dar, después de filtración y el secado, 171 mg (7%) de compuesto 77 (M.P.: 96-97°C, Kofler)

◦ Fracción B: 82 mg que se tomaron en Et₂O para producir después del lavado con Et₂O, filtración y el secado 59 mg (2%) de compuesto 76 . M.P.: 137-138°C (Kofler).

5 • Fracción 2: 1.35 g de un residuo impuro que se purificó por SFC aquiral (2-ETILPIRIDINA, 6µm, 150x21.2mm; fase móvil: 85% de CO₂, 15% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El compuesto resultante (404 mg) se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 390 mg (15%) de compuesto 75 M.P.: 148-149°C (Kofler).

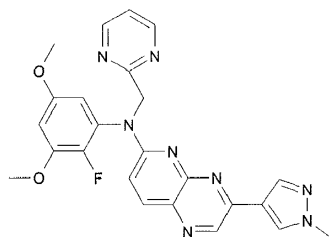
10 • El compuesto 75 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; fase móvil: 60% de CO₂, 40% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 2 fracciones:

◦ Fracción C: 169 mg de un compuesto que se disolvió en ACN y se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se lavó con Et₂O y se secó para dar 92 (4%) mg de compuesto 78 (M.P.: 143-144°C, Kofler)

◦ Fracción D: 161 mg de un compuesto que se disolvió en ACN y se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se lavó con Et₂O y se secó para dar 86 mg (3%) de compuesto 79 (M.P.: 142°C, Kofler).

15 Ejemplo B5

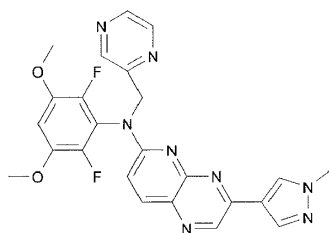
Preparación del compuesto 9



20 Bajo N₂, se agregó NaH (142 mg ; 3.55 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución de intermedio 7 (450 mg; 1.2 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a 5°C y se agregó una solución de 2-(clorometil)pirimidina (390.5 mg ; 2.4 mmol) en DMF (5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (15-40µm 150g, fase móvil 40% de Heptano, 50% de EtOAc, 10% de MeOH (+10% de NH₄OH)). Las fracciones se recolectaron, se concentró bajo presión reducida para proveer 430 mg

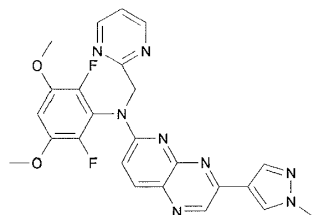
25 (77%) de compuesto 9. Este compuesto se tomó en Et₂O, un sólido se filtró y se secó para producir 305 mg de compuesto 9 (MP:227°C (DSC)).

Preparación análoga del compuesto 10



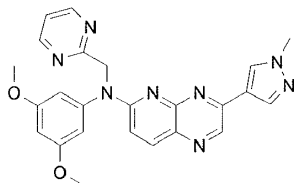
comenzando desde el intermedio 12

30 Preparación análoga del compuesto 11



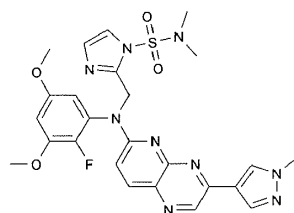
comenzando desde el intermedio 12

Preparación análoga del compuesto 12



comenzando desde el intermedio 6

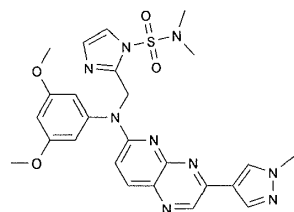
Preparación análoga del compuesto 13



5

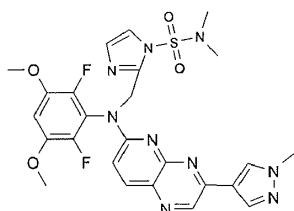
comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 14



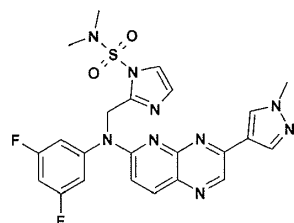
comenzando desde el intermedio 6

10 Preparación análoga del compuesto 15



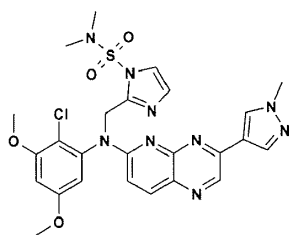
comenzando desde el intermedio 12

Preparación análoga del compuesto 28



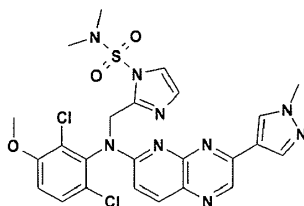
15 comenzando desde el intermedio 14

Preparación análoga del compuesto 43



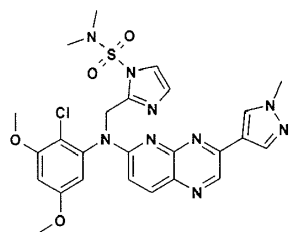
comenzando desde el intermedio 16

Preparación análoga del compuesto 66



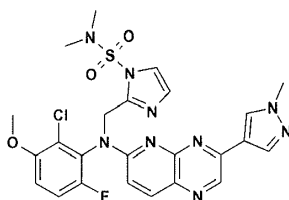
5 comenzando desde el intermedio 19

Preparación análoga del compuesto 72



comenzando desde el intermedio 6

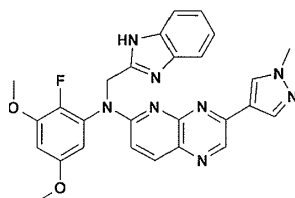
Preparación análoga del compuesto 74



10

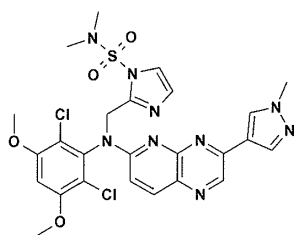
comenzando desde el intermedio 20

Preparación análoga del compuesto 80



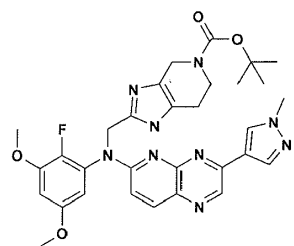
comenzando desde el intermedio 7

15 Preparación análoga del compuesto 99



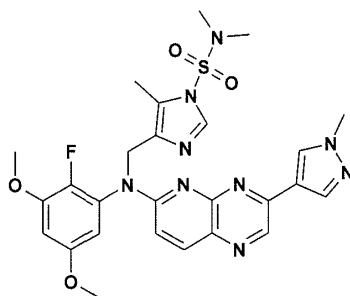
comenzando desde el intermedio 22

Preparación análoga del compuesto 105



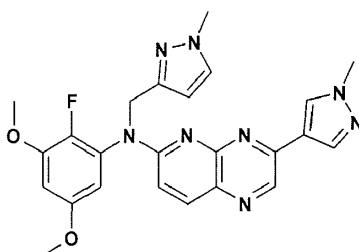
5 comenzando desde el intermedio 29

Preparación análoga del compuesto 110



comenzando desde el intermedio 7

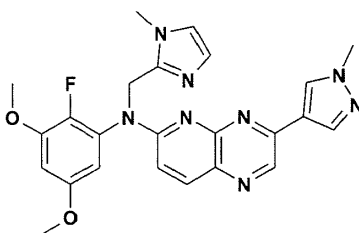
Preparación análoga del compuesto 128



10

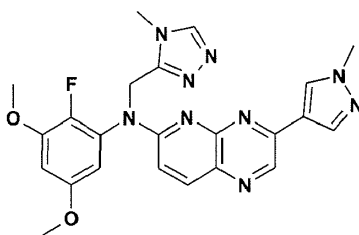
comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 131



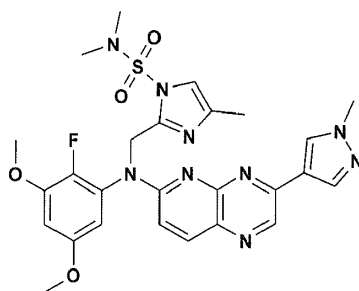
comenzando desde el intermedio 7

15 Preparación análoga del compuesto 132



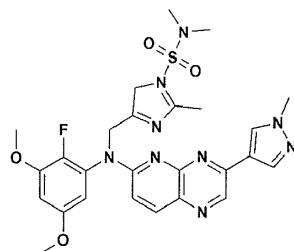
comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 136



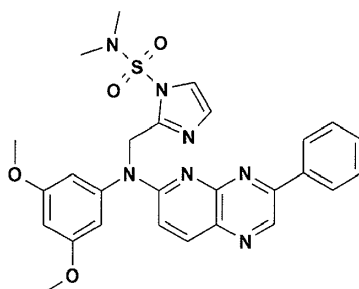
5 comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 138



comenzando desde el intermedio 7

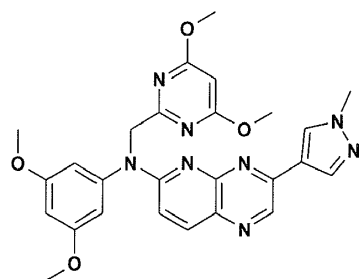
Preparación análoga del compuesto 153



10

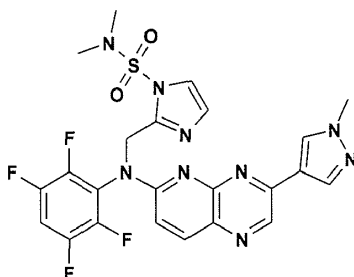
comenzando desde el intermedio 54

Preparación análoga del compuesto 174



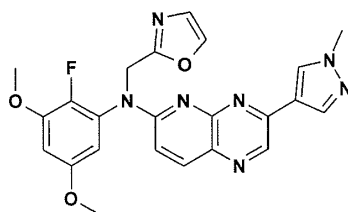
comenzando desde el intermedio 6.

Preparación análoga del compuesto 176



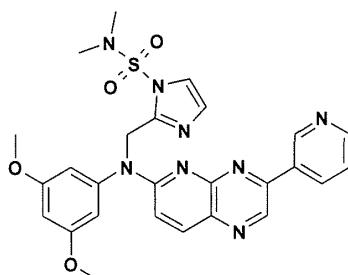
comenzando desde el intermedio 60

5 Preparación análoga del compuesto 177



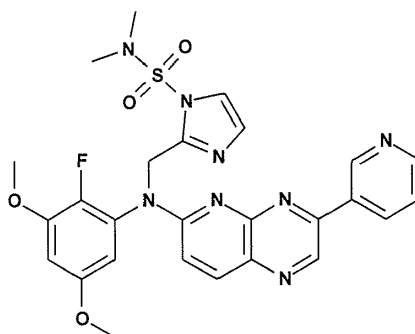
comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 183



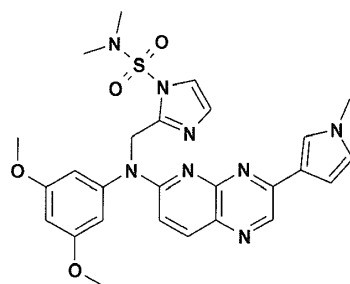
10 comenzando desde el intermedio 61

Preparación análoga del compuesto 191



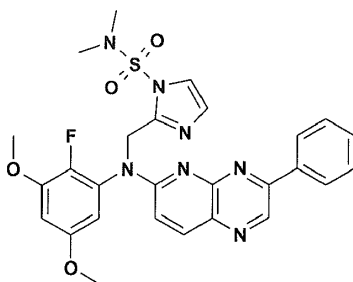
comenzando desde el intermedio 68

Preparación análoga del compuesto 199



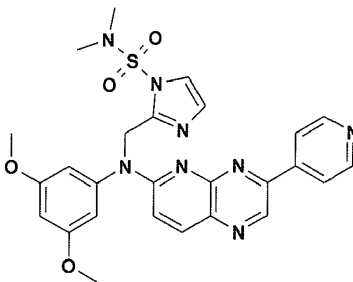
comenzando desde el intermedio 71

Preparación análoga del compuesto 201



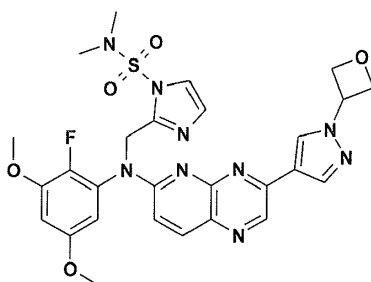
5 comenzando desde el intermedio 73

Preparación análoga del compuesto 203



comenzando desde el intermedio 74

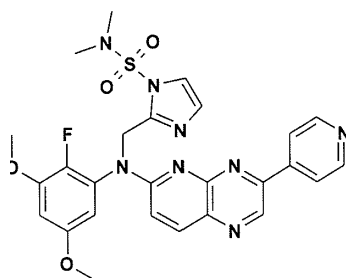
Preparación análoga del compuesto 210



10

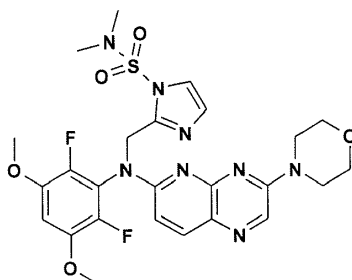
comenzando desde el intermedio 83

Preparación análoga del compuesto 212



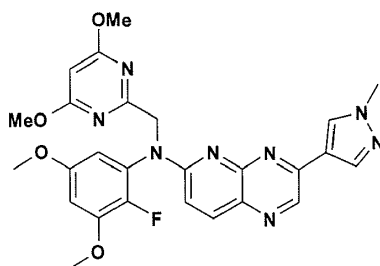
comenzando desde el intermedio 86 y el intermedio 87

Preparación análoga del compuesto 216



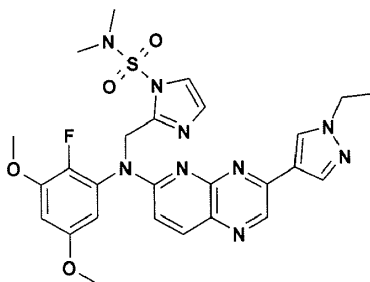
5 comenzando desde el intermedio 89

Preparación análoga del compuesto 220



comenzando desde el intermedio 7

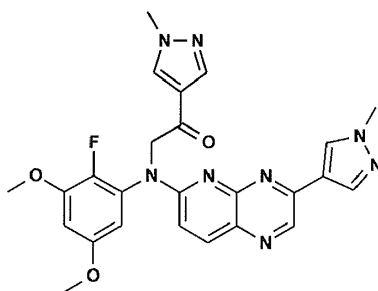
Preparación análoga del compuesto 224



10

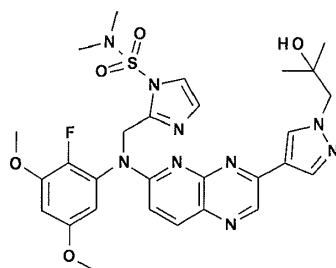
comenzando desde el intermedio 84

Preparación análoga del compuesto 225



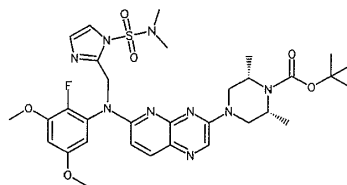
comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 241



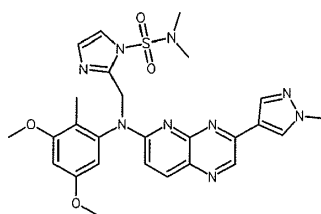
5 comenzando desde el intermedio 110

Preparación análoga del compuesto 260



(cis) comenzando desde el intermedio 117

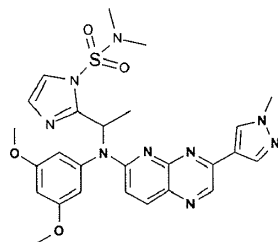
Preparación análoga del compuesto 274



10

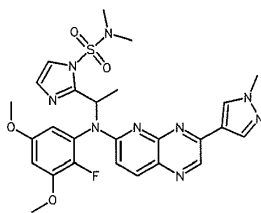
comenzando desde el intermedio 129

Preparación análoga del compuesto 281



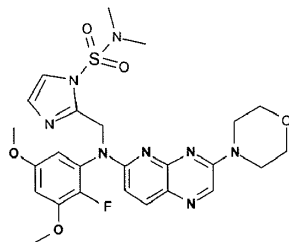
comenzando desde el intermedio 6 y el intermedio 131

15 Preparación análoga del compuesto 288



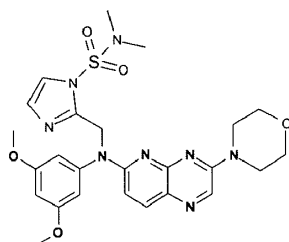
comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 131

Preparación análoga del compuesto 292



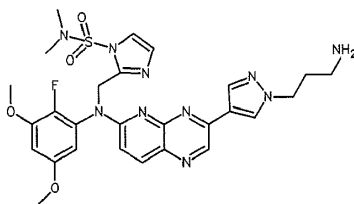
5 comenzando desde el intermedio 133

Preparación análoga del compuesto 294



comenzando desde el intermedio 134

Preparación análoga del compuesto 296

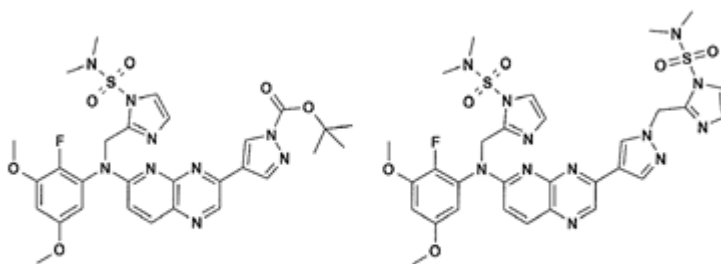


10

comenzando desde el intermedio 138

Ejemplo B5a

Preparación de los compuestos 102 y 101



Compuesto 102

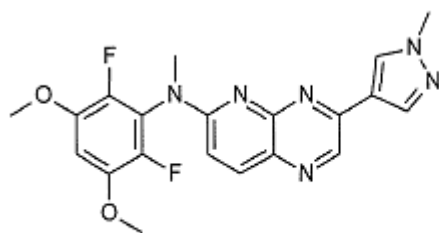
y

compuesto 101

5 Se agregó NaH (49 mg; 1.22 mmol) a una solución de intermedio 25 (0.38 g; 0.82 mmol) en DMF (8 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se agregó gota a gota una solución de 2-(clorometil)-*N,N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida (CAS 935862-81-0) (0.219 g; 0.98 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 40g; fase móvil: gradiente desde 99% de DCM 1% de MeOH 0.1% de NH₄OH hasta 95% de DCM 5% de MeOH 0.5% de NH₄OH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.294 g (55%) de compuesto 102 (aceite de color naranja) y 83 mg (14%) de compuesto 101 (aceite de color amarillo).

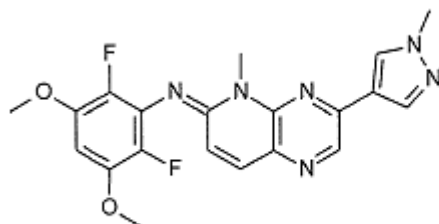
10 Ejemplo B5b

Preparación de los compuestos 254 y 255



compuesto 254

y

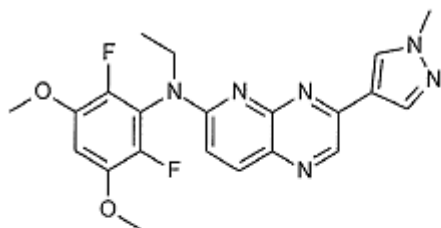


compuesto 255

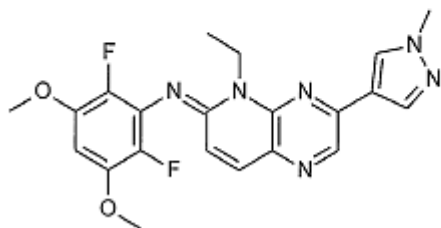
15 Se agregó NaH (100 mg; 2.51 mmol) a una solución de intermedio 12 (500 mg; 1.255 mmol) en DMF (11 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Luego, se agregó una solución de yodometano (195 µL; 3.138 mmol) en DMF (4 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (530 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5µm 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 98% de DCM, 2% de MeOH, 0.2% de NH₄OH hasta 92% de DCM, 8% de MeOH, 0.8% de NH₄OH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2 fracciones:

- Fracción 1: 90 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de ACN/Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 60 mg de compuesto 255 (11%), MP=199°C (Kofler).
- Fracción 2: 300 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de ACN/Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 230 mg de compuesto 254 (44%), MP=210°C (Kofler).

Preparación análoga de los compuestos 256 y 257 comenzando desde el intermedio 12



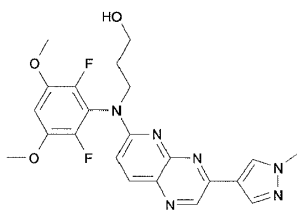
compuesto 256



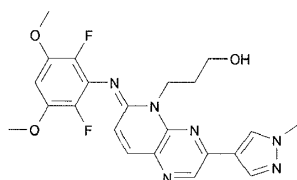
compuesto 257

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 16

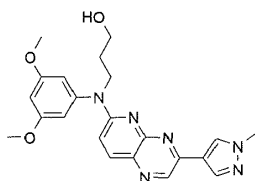


5 y compuesto 17

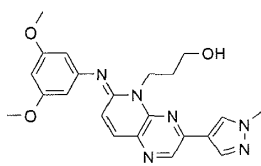


- 10 A una solución de una mezcla de intermedio 10a y 10b (429 mg ; 0.75 mmol) en THF (10 ml) se agregó gota a gota a temperatura ambiente, 1-butanamino, *N,N,N*-tributil-fluoruro (0.9 ml ; 0.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y EtOAc y la mezcla se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La mezcla de reacción se extrajo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5 μ m, fase móvil, gradiente desde, 100% de DCM, hasta 0.8% de NH_4OH , 92% de DCM, 8% de MeOH). Se recolectaron dos fracciones de producto y se concentraron bajo presión reducida para producir 91 mg (26%) de compuesto 17 como Fracción 1 y 117 mg (34%) de compuesto 16 como Fracción 2. La Fracción 1 se tomó en Et_2O , triturado, se filtró y se secó para producir 38 mg de compuesto 17 (MP:206°C (DSC)) . La Fracción 2 se tomó en Et_2O triturado, se filtró y se secó para producir 53 mg de compuesto 16 (MP:208°C (DSC)).

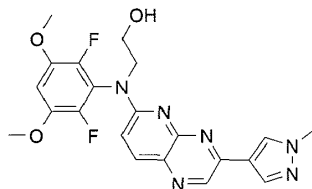
Preparación análoga del compuesto 18



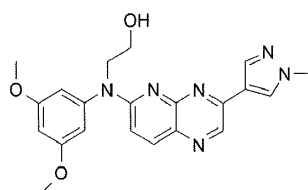
y compuesto 19



Preparación análoga del compuesto 20

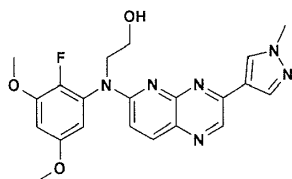


Preparación análoga del compuesto 21



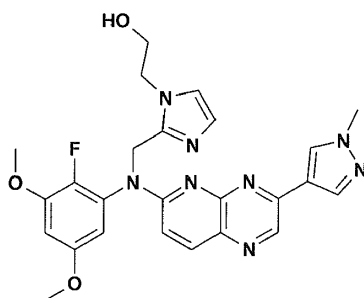
5

Preparación análoga del compuesto 40



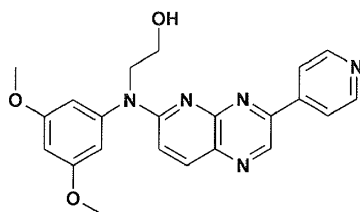
comenzando desde el intermedio 15

Preparación análoga del compuesto 145 a partir del intermedio 50



10

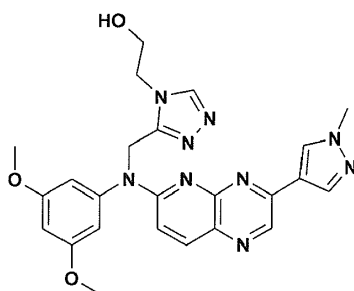
Preparación análoga del compuesto 213



comenzando desde el intermedio 88

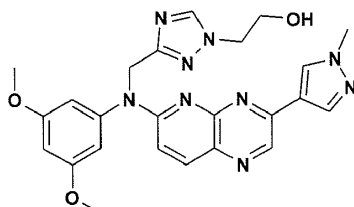
Ejemplo B6a

15 Preparación del compuesto 204



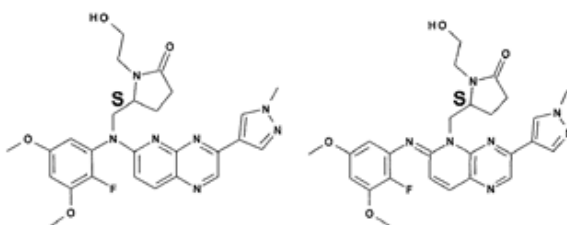
- 5 Una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0.31 mL; 1 mmol) se agregó a una solución de intermedio 76 (0.08 g; 0.13 mmol) en THF (3 mL) a 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua fría, se basificó con una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (10 mg) se tomó con Et₂O y se evaporó para dar 0.006 g (9%) de compuesto 204.

Preparación análoga del compuesto 205 comenzando desde el intermedio 77



Ejemplo B6b

- 10 Preparación de los compuestos 218 y 219

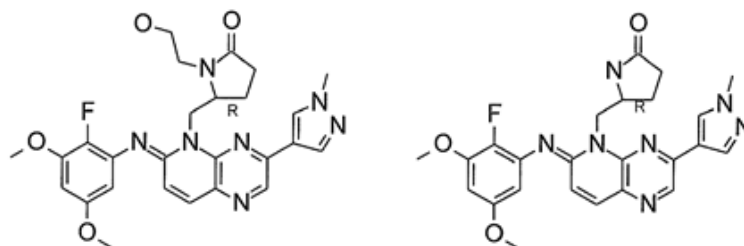


compuesto 218 y compuesto 219

- 15 Una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3.26 mL; 3.26 mmol) se agregó a una solución de intermedios 92 y 93 (415 mg; 0.65 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 30g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2 fracciones:

- Fracción 1: 80 mg (23%) de compuesto 218 ;M.P.: 130°C (goma, Kofler)
 - Fracción 2: 136 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA, 6µm, 150x21.2mm; fase móvil: 85% de CO₂, 15% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 18 mg (5%) de compuesto 219 M.P.: 112°C (goma, Kofler).
- 20

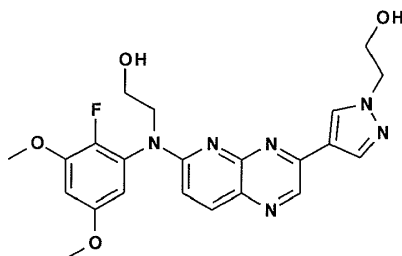
Preparación análoga de compuestos 247 y 53 comenzando desde el intermedio 111



compuesto 247 y compuesto 53

Ejemplo B6c

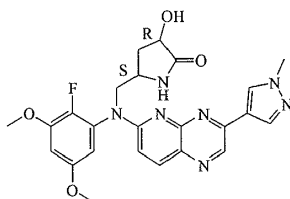
Preparación del compuesto 233



- 5 Una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.03 mL; 1.03 mmol) se agregó a una solución de intermedio 103 (70 mg; 0.10 mmol) en tetrahidrofurano(1 mL) y la mezcla de reacción se sometió a refluxo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5 μ m, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH_4OH , 2% de MeOH, 98% de DCM hasta 1% de NH_4OH , 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 29 mg (62%) de compuesto 233. M.P.:194°C (Kofler).

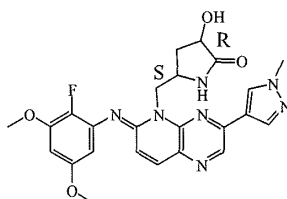
Ejemplo B6d

Preparación del compuesto 269



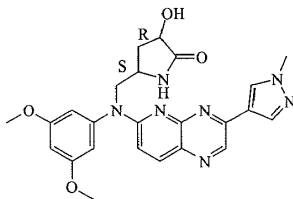
- 15 Una mezcla de intermedio 126 (450 mg; 0.74 mmol) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (3.7 mL; 3.702 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 . La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (420 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.5% de NH_4OH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (354 mg) se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó produciendo 324 mg (89%) de compuesto 269. M.P.: goma a 160°C (kofler).

Preparación análoga del compuesto 270



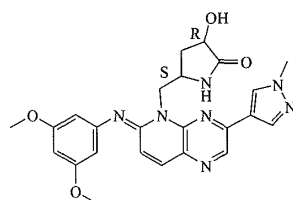
comenzando desde el intermedio 125

Preparación análoga del compuesto 271



comenzando desde el intermedio 127

Preparación análoga del compuesto 272

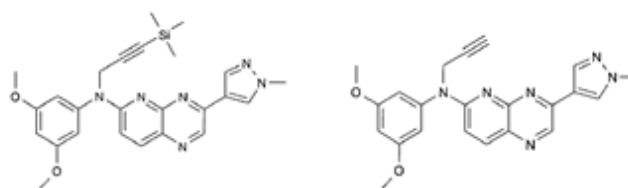


5

comenzando desde el intermedio 128

Ejemplo B7

Preparación del intermedio 13 y compuesto 22

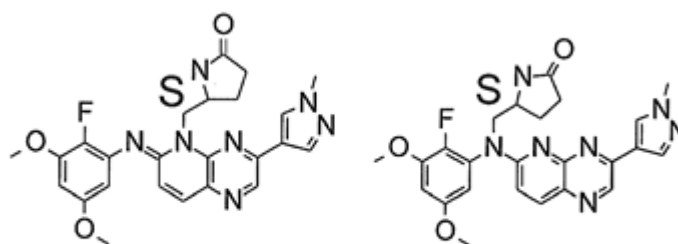


Intermedio 13 y compuesto 22

- 10 Bajo N₂, a una solución de intermedio 6 (980 mg ; 2.7 mmol) en DMF (20 ml) se agregó a 5°C, NaH (217 mg ; 5.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se agregó gota a gota 3-bromo-1-(trimetilsilil)-1-propino (0.97 ml ; 6.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora 30 minutos a 5°C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido (1.22 g) es una mezcla de intermedio 13 y compuesto 22. La mezcla fue purificada por cromatografía sobre sílica gel (15-40µm 300g,). Fase móvil, 60% de Heptano, 5% de MeOH, 35% de EtOAc). Las fracciones se recolectaron, y se evaporaron para producir 644 mg (59%) de compuesto 22.
- 15

Ejemplo B8a

Preparación de los compuestos 45 y 46

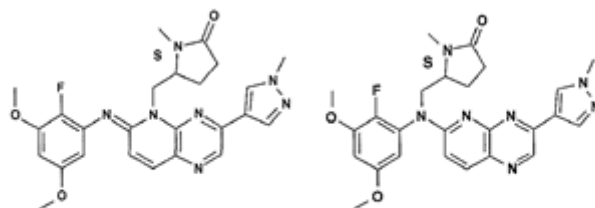


compuesto 45 y compuesto 46

- 20 Se agregó NaH (841 mg; 21.03 mmol) a una solución de intermedio 7 (2 g; 5.26 mmol) en DMF (35 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución de p-toluenosulfonato de (S)-5-(Hidroxi-metil)-

- 5 2-pirrolidinona (CAS 51693-17-5) (2.1 g; 7.89 mmol) en DMF (15 mL) se agregó a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 4 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 50g; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 0.2% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 169 mg (7%) de compuesto 45, M.P.: 127°C (goma, Kofler) y 157 mg (6%) de compuesto 46. M.P.: 131°C (goma, Kofler).

Preparación análoga de los compuestos 158 y 159 comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 56

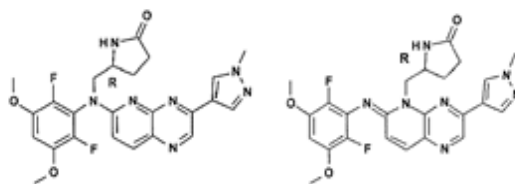


compuesto 158

y

compuesto 159

- 10 Preparación análoga de los compuestos 192 y 193 comenzando desde el intermedio 12 y el intermedio 18

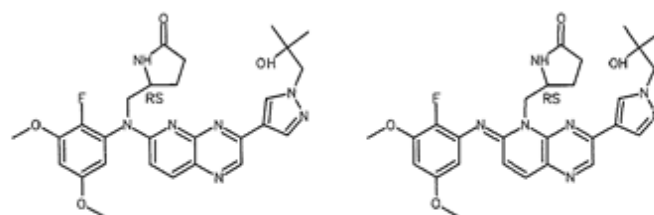


compuesto 192

y

compuesto 193

Preparación análoga de los compuestos 285 y 286 comenzando desde el intermedio 110



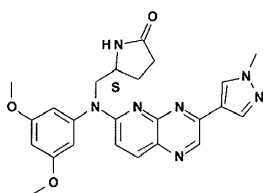
compuesto 285

y

compuesto 286

Ejemplo B8a1

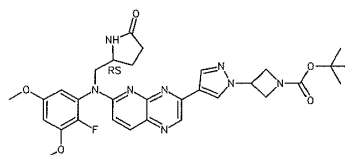
- 15 Preparación del compuesto 49



Se agregó NaH (552 mg; 13.80 mmol) a una solución de intermedio 6 (2 g; 5.52 mmol) en DMF (35 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de p-toluenosulfonato de (S)-5-(Hidroxi-metil)-2-pirrolidinona (CAS 51693-17-5) (3.7 g; 13.80 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante

- 5 un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm, 450g; fase móvil: gradiente desde 30% de Heptano, 15% de MeOH, 55% de EtOAc hasta 30% de Heptano, 18% de MeOH, 52% de EtOAc). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (375 mg; 15%) se cristalizó a partir de ACN/Et₂O para dar 302 mg (12%) de compuesto 49. M.P.: 182°C (Kofler).

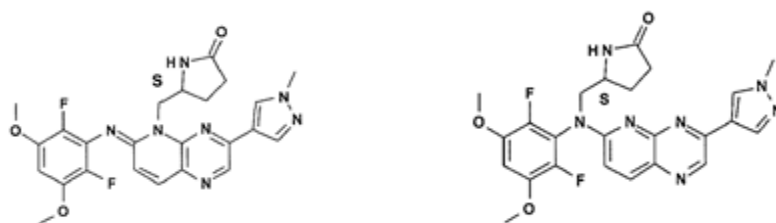
Preparación análoga del compuesto 300



- 10 comenzando desde el intermedio 140

Ejemplo B8b

Preparación del compuesto 47 y compuesto 48



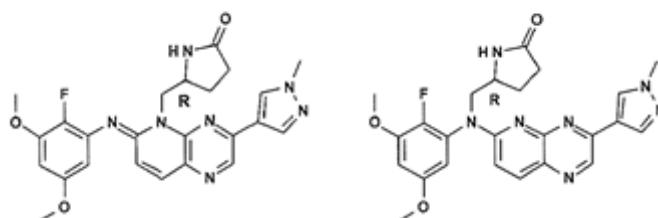
compuesto 47

y compuesto 48

- 15 Se agregó NaH (502 mg; 12.55 mmol) a una solución de intermedio 12 (2 g; 5.02 mmol) en DMF (35 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de p-toluenosulfonato de (S)-5-(Hidroxi-metil)-2-pirrolidinona (CAS 51693-17-5) (2 g; 7.53 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche.
- 20 La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 300g; fase móvil: 0.3% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 478 mg (19%) de compuesto 47, M.P.: 169°C (Kofler) y 1 g (40%) de compuesto 48. M.P.: 134°C (goma, Kofler).

Ejemplo B8c

Preparación del compuesto 52 y compuesto 53



compuesto 52

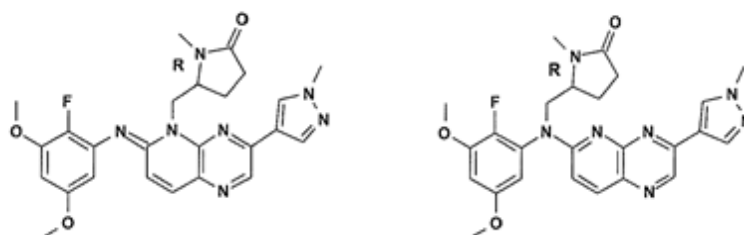
y compuesto 53

- 25 Se agregó NaH (79 mg; 1.97 mmol) a una solución de intermedio 7 (500 mg; 1.31 mmol) en DMF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de intermedio 18 (531 mg; 1.97

mmol) en DMF (5 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 70% de Heptano, 2% de MeOH (+10% de NH₄OH), 28% de EtOAc hasta 0% de Heptano, 20% de MeOH (+10% de NH₄OH), 80% de EtOAc). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 140 mg (22%), que se cristalizaron a partir de ACN/DiPE, se filtró y se secó para dar 96 mg (15%) de compuesto 53 . M.P.: 176°C (Kofler) y 208 mg (33%) de compuesto 52. M.P.: 190°C (Kofler).

Preparación análoga de compuestos 160 y 161 comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 57.



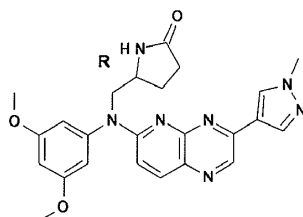
compuesto 160

y compuesto 161

10

Ejemplo B8c1

Preparación del compuesto 54

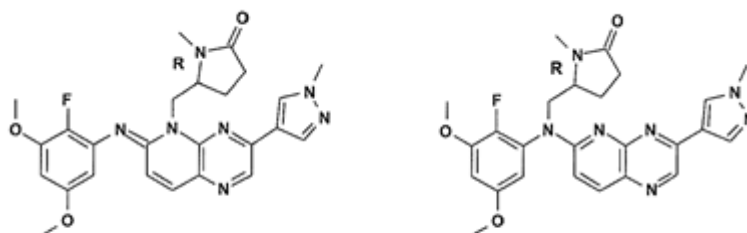


Se agregó NaH (83 mg; 2.07 mmol) a una solución de intermedio 6 (500 mg; 1.38 mmol) en DMF (12 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de intermedio 18 (557 mg; 2.07 mmol) en DMF (3 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1.3% de NH₄OH, 87% de DCM, 13% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 20 mg (3%) de compuesto 54. M.P.: 125°C (goma, Kofler).

20

Ejemplo B8d

Preparación de los compuestos 55 y 56

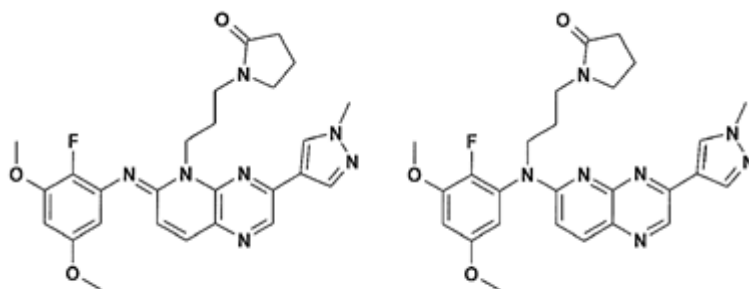


compuesto 160

y compuesto 161

25

- Se agregó NaH (113 mg; 2.82 mmol) a una solución de intermedio 12 (750 mg; 1.88 mmol) en DMF (18 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de 1-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-2-pirrolidinona (625 mg; 2.824 mmol) en DMF (5 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó todo el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm, 450g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 215 mg (22%) que se cristalizaron a partir de ACN para dar 169 mg (17%) de compuesto 55; M.P.: 227°C (Kofler) y 207 mg (21%) de compuesto 56. M.P.: 99°C (goma, Kofler).
- 5
- 10 Preparación análoga de compuestos 119 y 120 comenzando desde el intermedio 7.

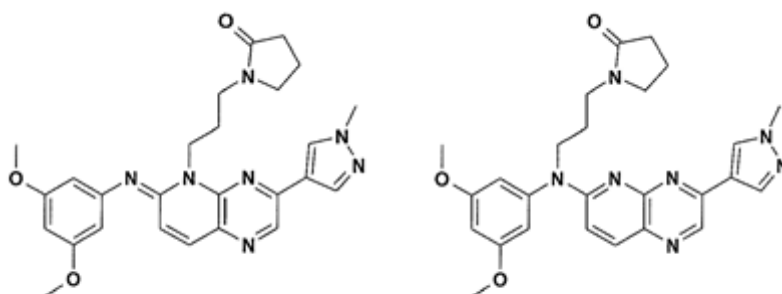


compuesto 119

y

compuesto 120

Preparación análoga de compuestos 133 y 134 comenzando desde el intermedio 6

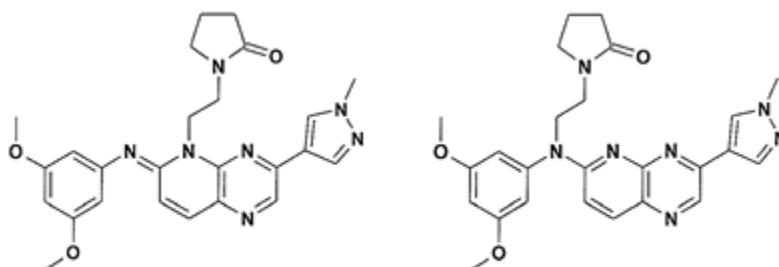


compuesto 133

y

compuesto 134

Preparación análoga de compuestos 150 y 151 comenzando desde el intermedio 6.



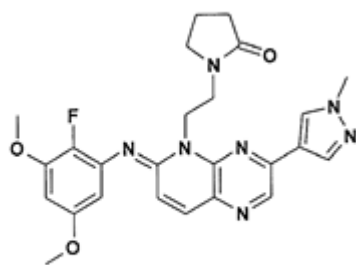
compuesto 150

y

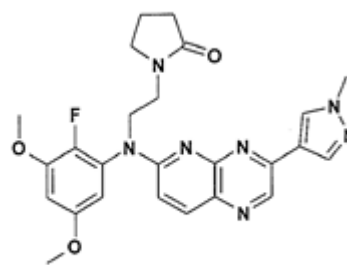
compuesto 151

15

Preparación análoga de compuestos 156 y 157 comenzando desde el intermedio 7



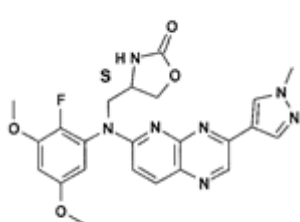
compuesto 156



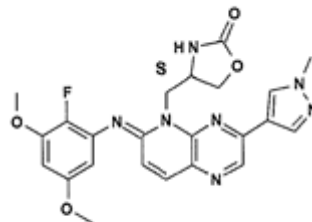
y compuesto 157

Ejemplo B8e

Preparación de los compuestos 111 y 112



compuesto 111

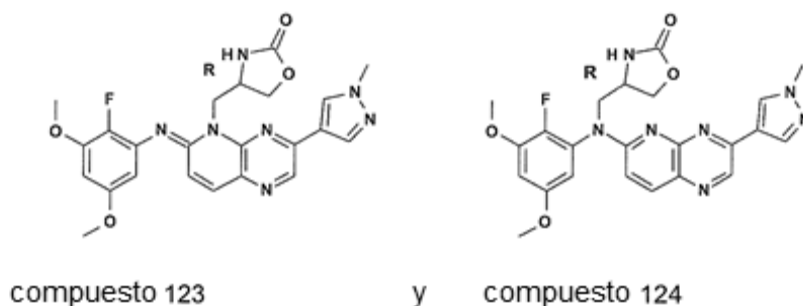


y compuesto 112

5 Bajo N₂, se agregó NaH (0.289 g; 7.22 mmol) a una solución de intermedio 7 (0.915 g; 2.41 mmol) en DMF (8 mL) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2-oxooxazolidin-4-ilo)metilo (CAS 154669-49-5) (0.784 g; 2.89 mmol) y la solución se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo (1.1 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 300g; fase móvil: 42% de Heptano, 8% de MeOH, 50% de EtOAc). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 2 fracciones:

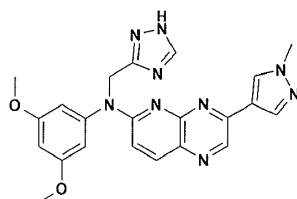
- Fracción 1: 98 mg de un compuesto que se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.093 g (8%) de compuesto 112. M.P.: 207°C (DSC).
- Fracción 2: 215 mg de un compuesto impuro que se purificó por cromatografía en fase reversa (X-Bridge-C18, 5µm, 30*150mm; fase móvil: gradiente desde 85% de NH₄HCO₃ al 0.5%, 15% de ACN hasta 0% de NH₄HCO₃ al 0.5%, 100% de ACN). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.13 g) se cristalizó a partir de Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.108 g (9%) de compuesto 111. M.P.: 202°C (DSC).

20 Preparación análoga de compuestos 123 y 124 comenzando desde el intermedio 7 y (R)-(2-oxooxazolidin-4-ilo)metilo 4-metilbencenosulfonato



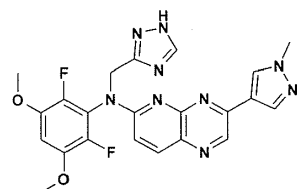
Ejemplo B9

Preparación del compuesto 71



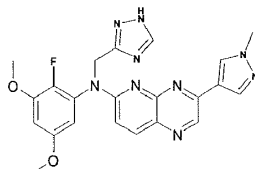
- 5 Se agregó TFA (3.3 mL; 43.31 mmol) a una solución de intermedio 21 (0.45 g; 0.66 mmol) en DCM (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se basificó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5 μ m, 150 \times 30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (185 mg) se cristalizó a partir de ACN y Et_2O . El precipitado se filtró y se secó para dar 0.125 g (43%) de compuesto 71 . M.P.:238°C (DSC)
- 10

Preparación análoga del compuesto 85



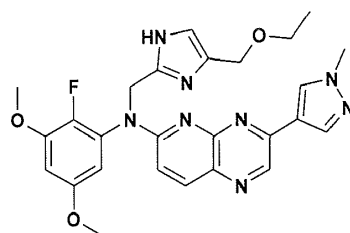
comenzando desde el intermedio 23.

- 15 Preparación análoga del compuesto 86



comenzando desde el intermedio 24.

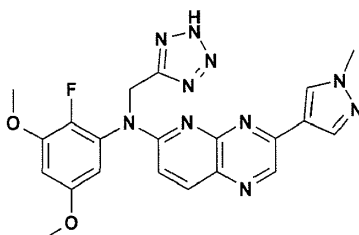
Preparación análoga del compuesto 206



comenzando desde el intermedio 78

Ejemplo B9a

Preparación del compuesto 140

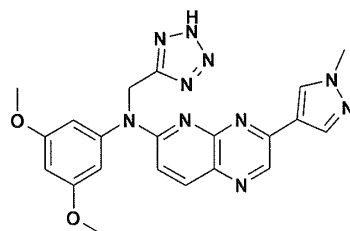


5

Una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (2.63 mL; 10.5 mmol) se agregó a una solución de intermedio 43 (740 mg; 1.05 mmol) en ACN (26 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.76 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (Sílca esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH hasta 1.8% de NH₄OH, 82% de DCM, 18% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.214 g) se cristalizó a partir de MeOH. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.106 g (22%) de compuesto 140. M.P.: 149°C (goma, Kofler).

10

Preparación análoga del compuesto 197

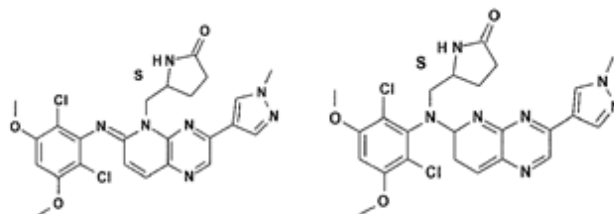


15

comenzando desde el intermedio 70

Ejemplo B10

Preparación de los compuestos 87 y 88



compuesto 87

y compuesto 88

Una solución de KOH (2.4 g; 36 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano seco (40 mL) y agua (4 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron el intermedio 22 (1 g; 2.32 mmol) seguido por bromuro de tetrabutylamonio (309 mg; 0.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó (S)-(+)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona p-toluenosulfonato (CAS 51693-17-5) (1.3 g; 4.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc.

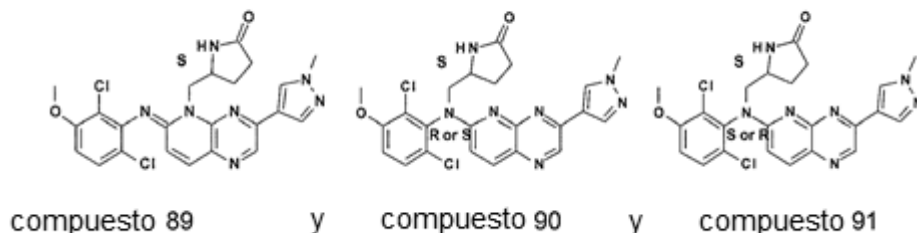
20

La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.85 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm , 300g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH , 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir 2 fracciones:

- 5 • Fracción 1: 86 mg de un compuesto intermedio que se cristalizó a partir de Et_2O para dar 50 mg de compuesto 87. M.P.: 160°C (kofler).
- 10 • Fracción 2: 95 mg de un compuesto intermedio que se cristalizó a partir de Et_2O para dar 75 mg de compuesto impuro 88. El precipitado y la capa madre se disolvieron en DCM y la solución se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por SFC aquiral (DIETILAMINOPROPILO, 5 μm , 150x21.2mm; fase móvil: 80% de CO_2 , 20% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (31 mg) se cristalizó a partir de Et_2O para dar 22 mg (2%) de compuesto 88. M.P.: 175°C-180°C (Kofler).

Ejemplo B11

Preparación de los compuestos 89, 90 y 91

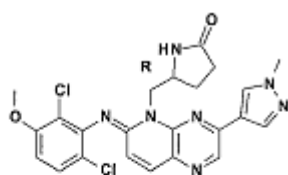


15 Una solución de KOH (1.97 g; 29.91 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano seco (40 mL) y agua (4 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó el intermedio 19 (800 mg; 1.99 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (257 mg; 0.80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó (S)-(+)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidiona p-toluenosulfonato (CAS 51693-17-5) (1.07 g; 3.99 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor sellado a 120°C usando un microondas de cavidad multimodo (sistema CEM MARS)

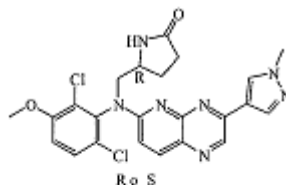
20 con una potencia de salida que va de 0 a 400 W durante 1h30. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo (1.2 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm , 300g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- 25 • Fracción 1 : 225 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de Et_2O para dar 168 mg (17%) de compuesto 89. M.P.:183°C (DSC)
- 30 • Fracción 2: 250 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se separó por filtración y se secó bajo vacío. El residuo resultante (0.192 g) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H, 5 μm , 250x20mm; fase móvil: 60% de CO_2 , 40% iPrOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.072 g (7%) de compuesto 90 (M.P.: 160°C, goma, Kofler) y 0.075 g (8%) de compuesto 91 (M.P.: 160°C, goma, Kofler).

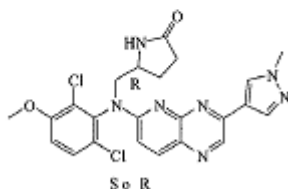
Preparación análoga de compuestos 92, 93 y 94 comenzando desde el intermedio 19



compuesto 92



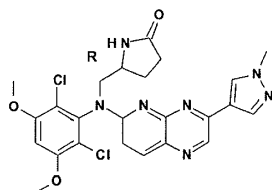
y compuesto 93



compuesto 94

Ejemplo B12

Preparación del compuesto 97

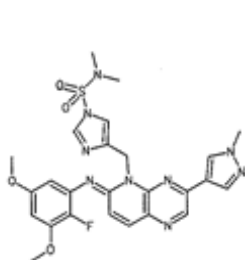


- 5 Una solución de KOH (1.84 g; 27.82 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano seco (25 mL) y agua (5 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron el intermedio 22 (800 mg; 1.86 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (239 mg; 0.74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó ácido (R)-5-oxopirrolidin-2-ilmetil éster de ácido tolueno-4-sulfónico (CAS 128899-31-0) (1 g; 3.71 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor sellado a 120°C usando un microondas de cavidad multimodo (sistema CEM MARS) con una potencia de salida que va de 0 a 400 W durante 1h30. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida.

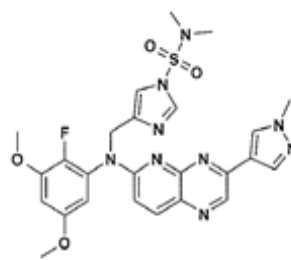
- 15 El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 40g; fase móvil: 96% de DCM, 4% MeOH, 0.1% de NH₄OH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 80 mg (8%) de un compuesto que se cristalizó a partir de Et₂O para dar, después de filtración, 59 mg (6%) de compuesto 97. M.P.: 150°C (Kofler).

Ejemplo B13

Preparación de los compuestos 35 y 36



compuesto 35

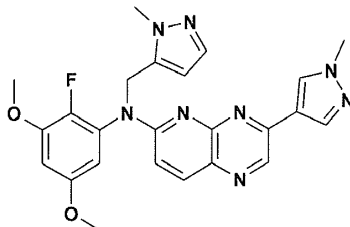


y compuesto 36

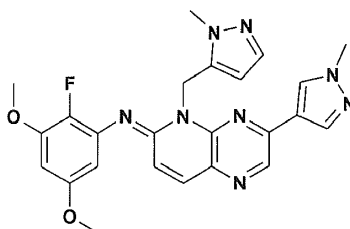
- 20 Se agregó NaH (105 mg; 2.63 mmol) a una solución de intermedio 7 (500 mg; 1.31 mmol) en DMF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se agregó gota a gota una solución de 4-

- 5 (clorometil)-*N,N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida (CAS 161017-64-7) (472 mg; 2.11 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm; fase móvil: 40% de Heptano, 10% de MeOH, 50% de EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y concentraron para dar 70 mg (9%) de compuesto 35 y 590 mg (79%) de compuesto 36. M.P.: 100°C (goma, Kofler).

Preparación análoga del compuesto 113

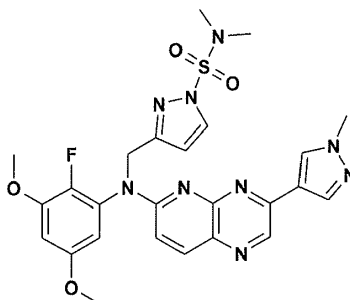


y compuesto 114

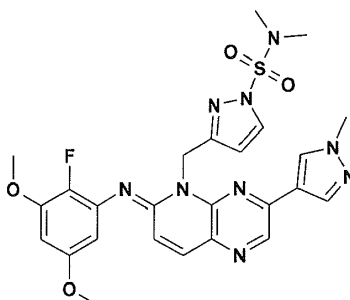


10

Preparación análoga del compuesto 116

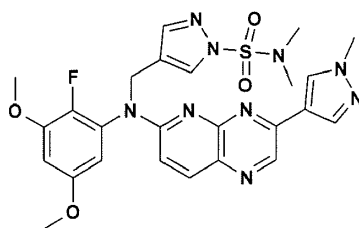


y compuesto 117

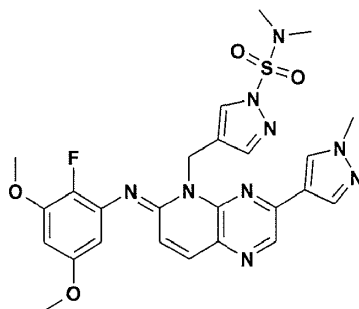


- 15 usando el intermedio 36.

Preparación análoga del compuesto 126

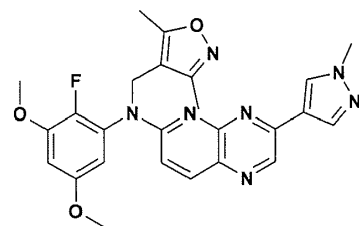


y compuesto 127

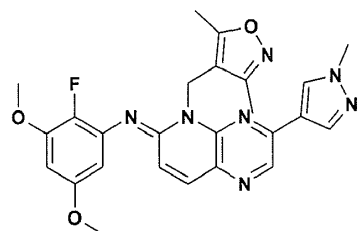


comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 39

5 Preparación análoga del compuesto 178

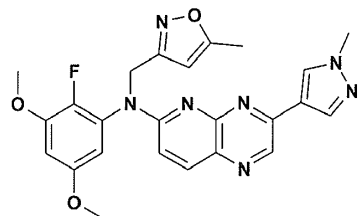


y compuesto 179

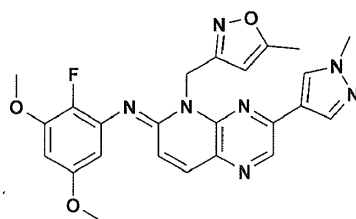


comenzando desde el intermedio 7

10 Preparación análoga del compuesto 180

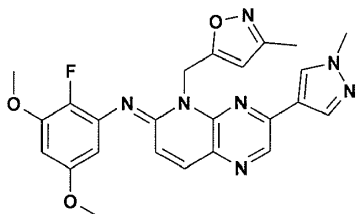


y compuesto 181

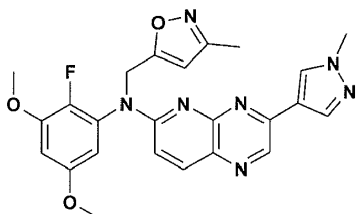


comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 184

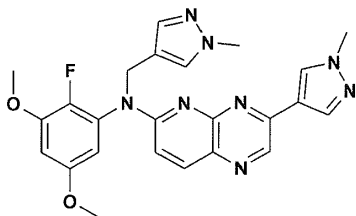


5 y compuesto 185

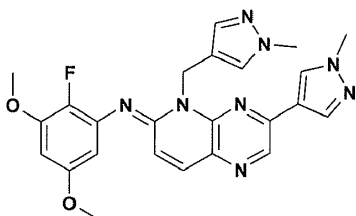


comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 195



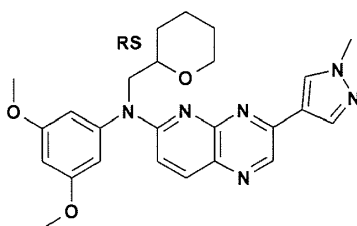
10 y compuesto 196



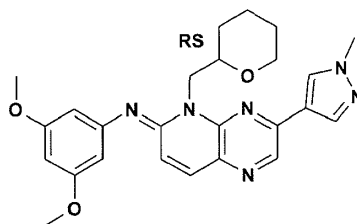
comenzando desde el intermedio 7

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 129



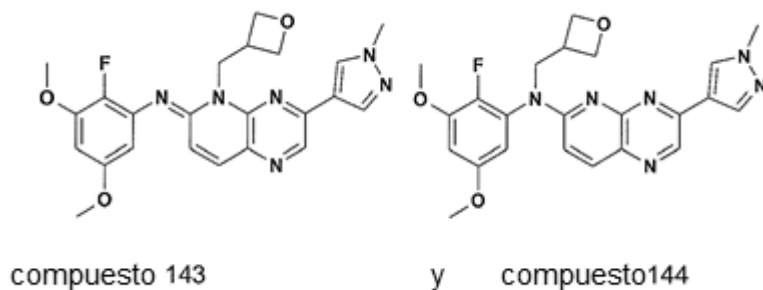
y compuesto 130



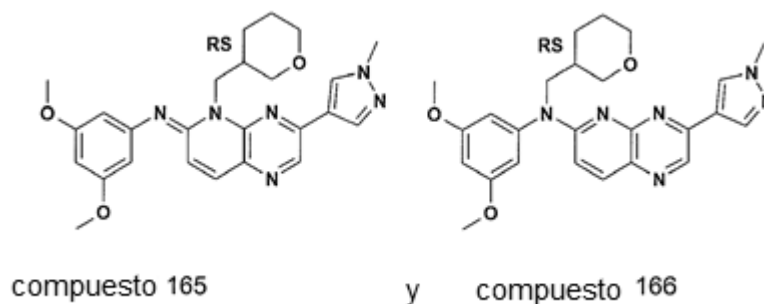
5 Se agregó NaH (46 mg; 1.15 mmol) a una solución de intermedio 6 (208 mg; 0.57 mmol) en DMF (5 mL) bajo N₂ a 10°C. La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos y se agregó en porciones 2H-Piran-2-metanol tetrahidro-2-(4-metilbencenosulfonato) (CAS 75434-63-8) (241 mg; 0.89 mmol). La solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y el solvente se evaporó. El residuo (0.69 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 0.8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 110 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de acetona y Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 83 mg (31%) de compuesto 129. M.P.: 137°C (Kofler).
- Fracción 2: 12 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (amino, 6µm, 150×21.2mm; fase móvil: gradiente desde 0.3% isopropilamina, 82% de CO₂, 18% de MeOH hasta 0.3% isopropilamina, 70% de CO₂, 30% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 8 mg (3%) de compuesto 130 (94% de pureza con base en LC/MS).MP: 210°C (kofler)

Preparación análoga de compuestos 143 y 144 comenzando desde el intermedio 7 y el intermedio 49

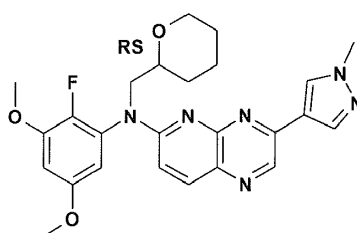


20 Preparación análoga de compuestos 165 y 166 comenzando desde el intermedio 6



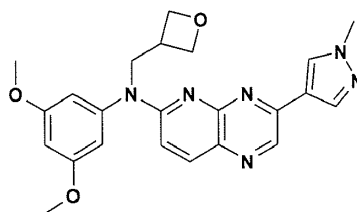
Ejemplo B14a

Preparación del compuesto 139

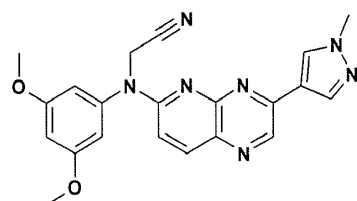


- 5 Se agregó NaH (87 mg; 2.19 mmol) bajo N₂ at 10°C a una solución de intermedio 7 (208 mg; 0.55 mmol) en DMF (5 mL). La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos. Se agregó en porciones tetrahydro-2H-piran-2-ilmetilo 4-metilbencenosulfonato (CAS 75434-63-8) (443 mg; 1.64 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.25 g)
- 10 fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0% de NH₄OH, 0% de MeOH, 100% de DCM hasta 0.8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.024 g (9%) de compuesto 139. M.P.: 94°C (Kofler).

Preparación análoga del compuesto 142 comenzando desde el intermedio 6 y 149

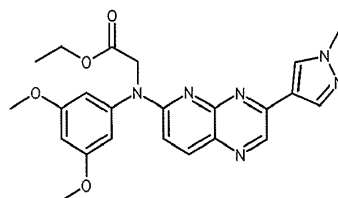


- 15 Preparación análoga del compuesto 187



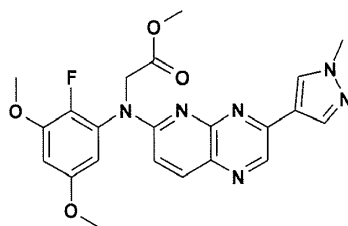
comenzando desde el intermedio 7

Preparación análoga del compuesto 189



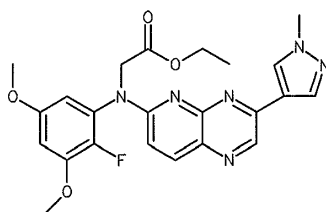
comenzando desde el intermedio 6

Preparación análoga del compuesto 214



comenzando desde el intermedio 7

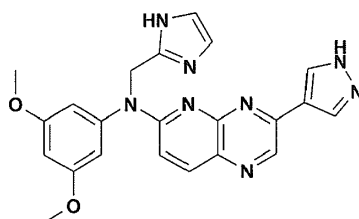
5 Preparación análoga del compuesto 234



comenzando desde el intermedio 7

Ejemplo B15

Preparación del compuesto 141

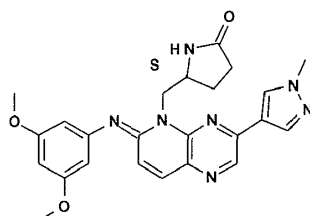


10

Se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (6.53 mL; 6.53 mmol) a una solución de intermedio 48 (450 mg; 0.65 mmol) en THF (47 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 horas, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, luego con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.13 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm, 450g; fase móvil: 0.5% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.128 g) se tomó con ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.088 g (31%, sólido de color amarillo) de compuesto 141. M.P.: 285°C (DSC).

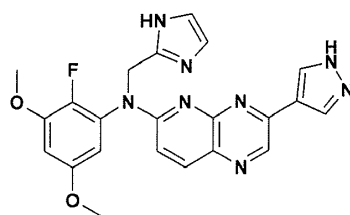
15

Preparación análoga del compuesto 248



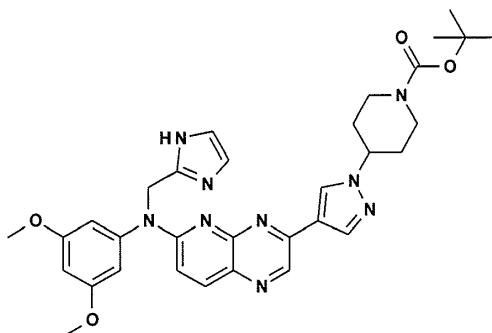
20 comenzando desde el intermedio 67.

Preparación análoga del compuesto 190

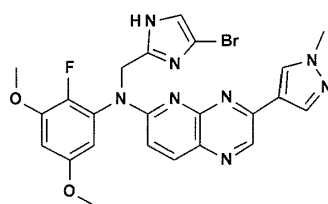


comenzando desde el intermedio 66

Preparación análoga del compuesto 228 comenzando desde el intermedio 94

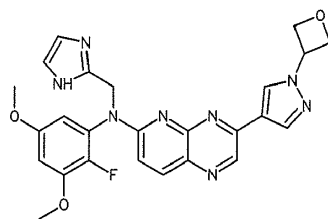


5 Preparación análoga del compuesto 238



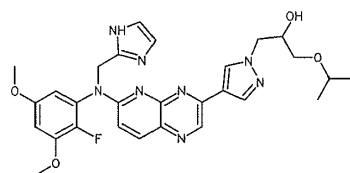
comenzando desde el intermedio 107

Preparación análoga del compuesto 253



10 comenzando desde el intermedio 115

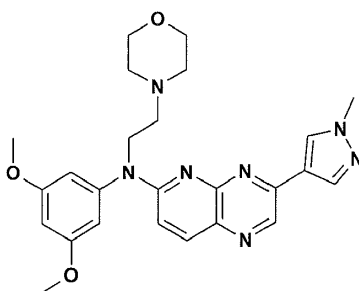
Preparación análoga del compuesto 302



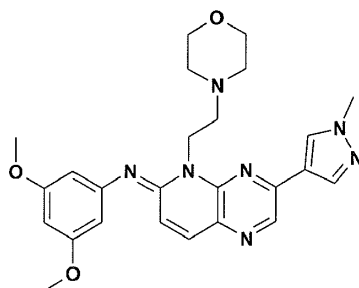
comenzando desde el intermedio 145 (la reacción se realizó en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente)

15 Ejemplo B16

Preparación del compuesto 146



1.66HCl y compuesto 147



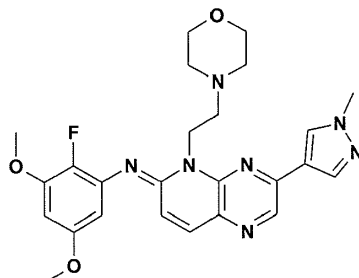
2.76 HCl

5 Se agregó NaH (41 mg; 1.04 mmol) a una solución de intermedio 6 (250 mg; 0.69 mmol) en DMF (5 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de 4-(2-cloroetil)morfolina (CAS 3240-94-6) (155 mg; 1.04 mmol) en DMF (3 mL) a 5°C bajo flujo de N₂ durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (460 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 30g; fase móvil: 0.5% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2 fracciones:

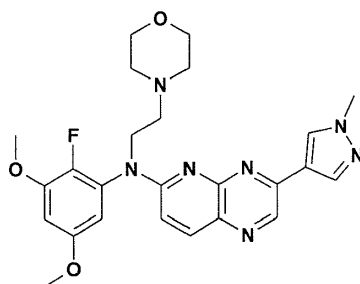
15 • Fracción 1: 107 mg de un compuesto que se disolvió en ACN. La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregó una solución 4N de HCl en 1,4-dioxano. La sal de clorhidrato se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 109 mg (28%) de compuesto 146 . M.P.: 143°C (goma, Kofler). C₂₅H₂₉N₇O₃ . 1.66HCl . 2.11H₂O

20 • Fracción 2: 167 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (CIANO, 6µm, 150x21.2mm; fase móvil: 0.3% isopropilamina, 82% de CO₂, 18% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en ACN. La solución se enfrió en un baño de hielo y CVX se agregó una solución 4N de HCl en 1,4-dioxano. La sal de clorhidrato se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 72 mg (17%) de compuesto 147 . M.P.: 162°C (goma, Kofler). C₂₅H₂₉N₇O₃. 2.76HCl . 2.41H₂O.

Preparación análoga del compuesto 148



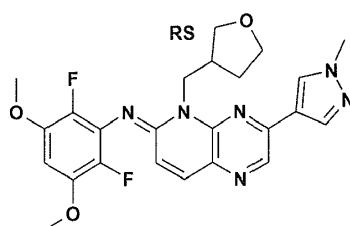
2.37HCl y compuesto 149



1.71HCl comenzando desde el intermedio 7

Ejemplo B17

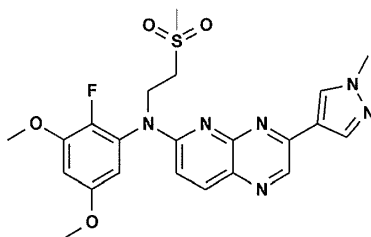
Preparación del compuesto 154



5

Se agregó en porciones NaH (161 mg; 4.02 mmol) a una solución de intermedio 12 (0.8 g; 2.01 mmol) en DMF (25 mL) bajo N₂ a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se agregó gota a gota una solución de 3-bromometil-tetrahidro-furano (484 mg; 4.02 mmol) en DMF (5 mL). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (1 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 40g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 0.15 g (15%) de un compuesto intermedio que se cristalizó a partir de Et₂O para dar 48 mg (5%) de compuesto 154. M.P.: 226°C (Kofler).

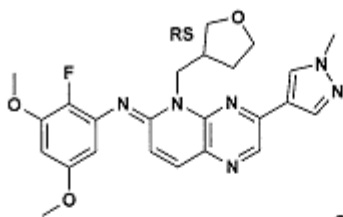
15 Preparación análoga del compuesto 226



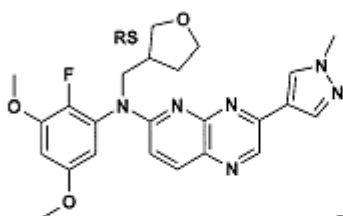
comenzando desde el intermedio 7

Ejemplo B17a

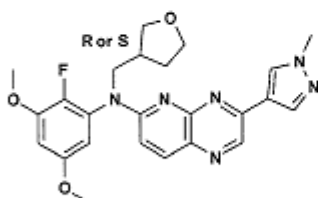
Preparación de los compuestos 169, 170, 171 y 172



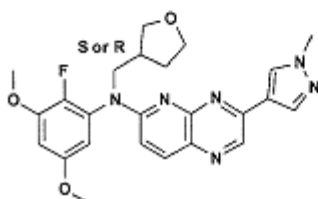
compuesto 169



compuesto 170



compuesto 171



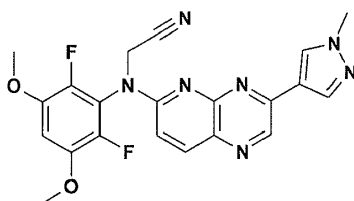
compuesto 172

Se agregó en porciones NaH (109 mg; 2.73 mmol) a una solución de intermedio 7 (260 mg; 0.68 mmol) en DMF (5 mL) a 5°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se agregó gota a gota una solución de 3-bromometil-tetrahidro-furano (CAS 165253-29-2) (450 mg; 2.73 mmol) en DMF (3 mL). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se agregó EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.35 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 30g; fase móvil: 40% de Heptano, 8% de MeOH, 52% de EtOAc). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

- 5
- 10
- Fracción 1: 56 mg (18%) de compuesto 169 (M.P.: 80°C, goma, kofler)
 - Fracción 2: 80 mg de un compuesto que se tomó con Et₂O para dar, después de filtración, 70 mg (22%) de compuesto 170. M.P.: 80°C (goma, Kofler).
 - 52 mg de compuesto 170 se purificaron por SFC aquiral (CHIRALPAK AD-H, 5µm, 250x20mm; fase móvil: 50% de CO₂, 50% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones adicionales:
- 15
- Fracción 3: 26 mg de compuesto 171 . MP : 172°C (kofler)
 - Fracción 4: 26 mg de compuesto 172 . MP : 170°C (kofler)

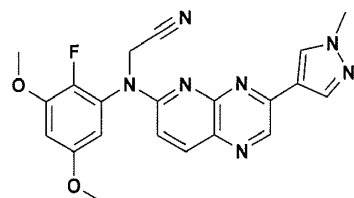
Ejemplo B18

Preparación del compuesto 173



Se agitó una solución de KOH (1.74 g; 26.36 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano seco (15 mL) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron agua (2.5 mL), el intermedio 12 (700 mg; 1.76 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (142 mg; 0.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se agregó bromoacetnitrilo (0.22 mL; 3.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.8 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 50g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). El residuo resultante (0.4 g) se purificó de nuevo por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 99% de DCM, 1% de MeOH hasta 0.7% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron para dar 65 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de Et₂O produciendo 44 mg (6%) de compuesto 173, . M.P.: 250°C (Kofler).

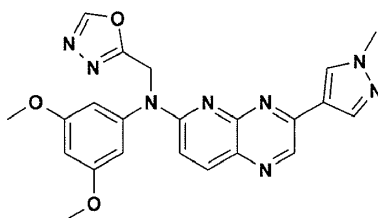
Preparación análoga del compuesto 298



15 comenzando desde el intermedio 7

Ejemplo B19

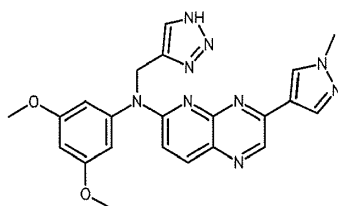
Preparación del compuesto 217



Una solución de intermedio 91 (350 mg; 0.74 mmol) en xileno (40 mL) se sometió a reflujo durante 36 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 1% de MeOH, 99% de DCM hasta 0.8% de NH₄OH, 8% de MeOH, 92% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (75 mg) se tomó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó produciendo 48 mg (15%) de compuesto 217 . M.P.: 240°C (Kofler).

Ejemplo B20

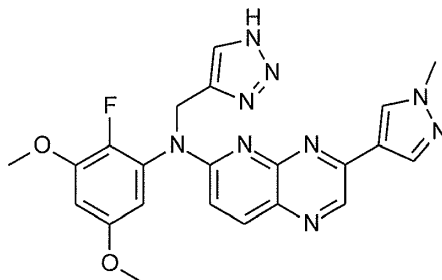
Preparación del compuesto 251



Se agregó una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (0.84 mL; 3.349 mmol) a una solución de intermedio 112 (319 mg; 0.335 mmol) en ACN (8 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con

- 5 salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 24g; fase móvil: gradiente desde 95%DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH₄OH hasta 95%DCM, 5% de MeOH, 0.5% de NH₄OH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (120 mg, 81%) se juntó con 50 mg procedente de otro lote (realizado en 415 mg de intermedio 112). El residuo resultante se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 120 mg (29% con base en los dos lotes) de compuesto 251 (81%), MP=247°C (Kofler).

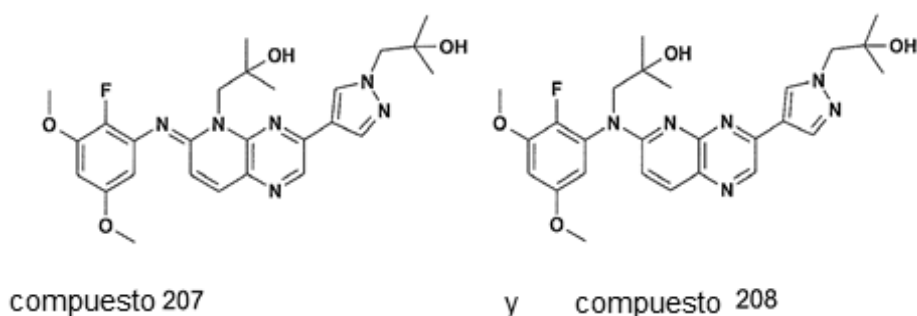
Preparación análoga del compuesto 258



comenzando desde el intermedio 116

- 10 Ejemplo B21

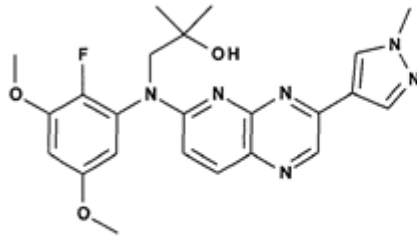
Preparación de los compuestos 207 y 208



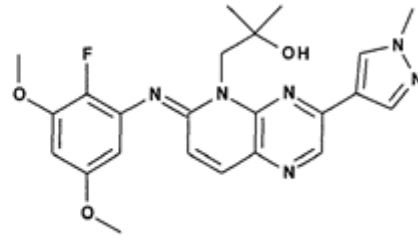
- 15 El intermedio 26 (300 mg; 0.82 mmol), óxido de isobutileno (3 mL; 33.62 mmol) y Cs₂CO₃ (267 mg; 0.82 mmol) se calentaron a 100°C en un tubo sellado durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 2% de MeOH, 98% de DCM hasta 1% de NH₄OH, 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2 fracciones:

- Fracción 1: 13 mg (3%) de compuesto 207 (M.P.: 154°C, Kofler)
- Fracción 2: 139 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de ACN, produciendo 98 mg (22%) de compuesto 208. M.P.: 124°C (goma, Kofler).

Preparación análoga de compuestos 245 y 246 comenzando desde el intermedio 7

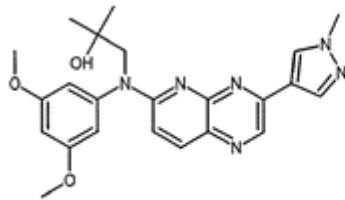


compuesto 245

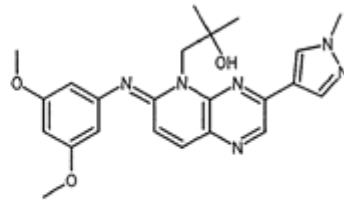


y compuesto 246

Preparación análoga de compuestos 276 y 277 comenzando desde el intermedio 6

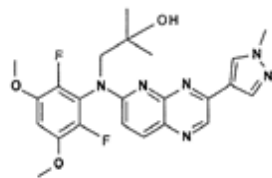


compuesto 276

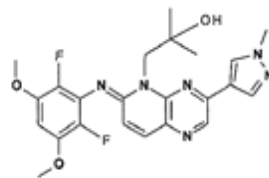


y compuesto 277

Preparación análoga de compuestos 278 y 279 comenzando desde el intermedio 12



compuesto 278

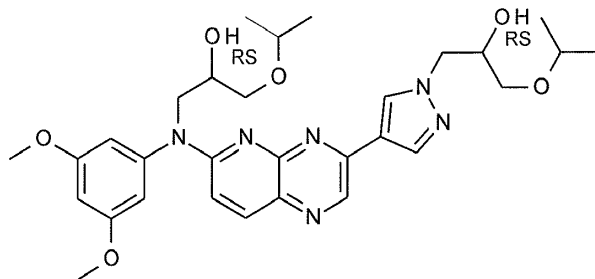


y compuesto 279

5

Ejemplo B21a

Preparación del compuesto 250



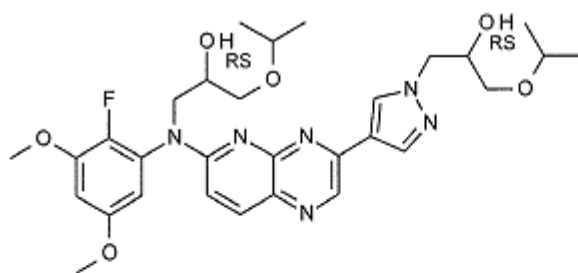
0.98 HCl

- 10 Se agregó glicidil isopropil éter (87 μ L; 0.689 mmol) a una solución de intermedio 47 (200 mg; 0.574 mmol) y carbonato de cesio (299.2 mg; 0.92 mmol) en ACN (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad.

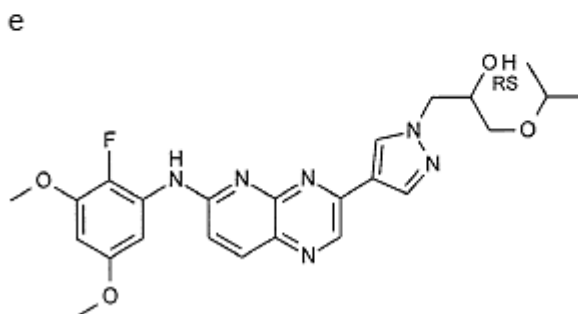
5 El residuo (0.25g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (fase estacionaria: estabilidad de Sílica 5µm 150×30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó produciendo un compuesto intermedio que se trató con una solución de HCl 4N en dioxano. El solvente se concentró para dar 48 mg de compuesto 250, MP: goma a 96°C (kofler). C₃₀H₄₀N₆O₆ · 0.98 HCl. 0.9 H₂O. 0.05 C₄H₈O₂

Ejemplo B21b

Preparación del compuesto 252 y el intermedio 114



compuesto 252



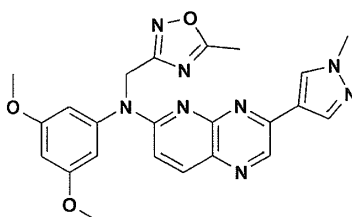
Intermedio 114

10 Se agregó glicidil isopropil éter (51 µL; 0.41 mmol) a una solución de intermedio 26 (150 mg; 0.34 mmol) y carbonato de cesio (219.9 mg; 0.68 mmol) en ACN (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto
15 crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 30g; fase móvil: gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 99% de DCM, 1% de MeOH hasta 0.3% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo a:

- Fracción A: 38 mg de un intermedio impuro que se cristalizaron a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó para producir 26 mg (16%) de intermedio 114, MP: goma a 100°C (kofler)
- Fracción B: 32 mg de compuesto impuro 252 que se purificó por SFC aquiral (Fase estacionaria: 2 ETILPIRIDINA 6µm 150x21.2mm; fase móvil: 80% de CO₂, 20% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se
20 evaporaron hasta sequedad produciendo 22 mg (11%) de compuesto 252, M.P.: 60°C (kofler), goma.

Ejemplo B22

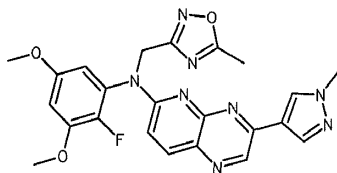
Preparación del compuesto 186



25 Una solución al 21% de etóxido de sodio en EtOH (0.971 mL; 2.6 mmol) se agregó a una mezcla de intermedio 63 y el intermedio 64 (0.113 g; 0.26 mmol) en EtOH (10 mL) y EtOAc (0.102 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.18 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-

40µm, 30g; fase móvil: 0.3% de NH₄OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O y ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.053 g (44%) de compuesto 186, M.P.: 177°C (Kofler).

Preparación análoga del compuesto 297

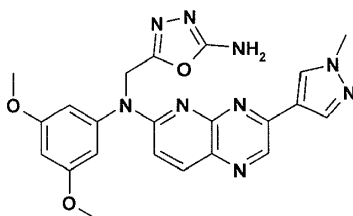


5

comenzando desde el intermedio 139

Ejemplo B23

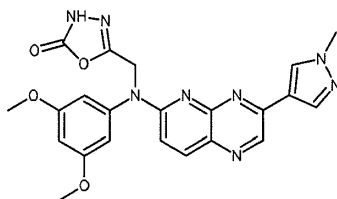
Preparación del compuesto 188



- 10 Se agregó bromuro de cianógeno (0.012 g; 0.12 mmol) seguido por una solución de NaHCO₃ (0.01 g; 0.12 mmol) en water (0.6 mL) a una mezcla de intermedio 65 (0.05 g; 0.12 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó, luego se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 30g; fase móvil: 0.5% de NH₄OH, 6% de MeOH, 94% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.033 g de un compuesto
- 15 que se cristalizó a partir de Et₂O y ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.025 g (47%) de compuesto 188, M.P.: 246°C (Kofler).

Ejemplo B23a

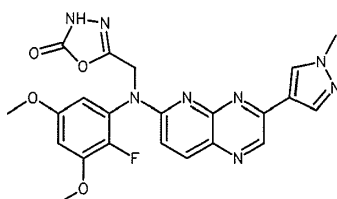
Preparación del compuesto 229



20

Una mezcla de intermedio 65 (0.55 g; 1.27 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0.267 g; 1.65 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó produciendo 0.59 g (99%) de compuesto 229 que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. M.P.: 232°C (kofler)

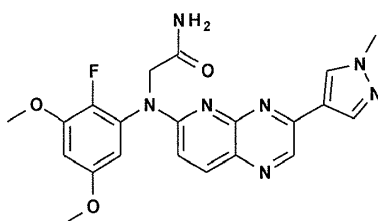
- 25 Preparación análoga del compuesto 284



comenzando desde el intermedio 106

Ejemplo B24

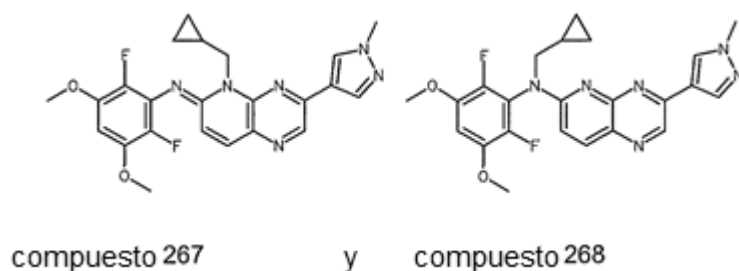
Preparación del compuesto 239



5 Se agregó tert-butoxido de potasio (118 mg; 1.05 mmol) a una solución de intermedio 7 (0.2 g; 0.526 mmol) en THF (22 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se agregó en porciones 2-bromoacetamida (109 mg; 0.789 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.28 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5µm, 150x30.0mm, fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 2% de MeOH, 98% de DCM hasta 1.2% de NH₄OH, 12% de MeOH, 88% de DCM). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó. El residuo se tomó por Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.114 g (48%) de compuesto 239 .
10 M.P.: goma a 145°C (kofler).

Ejemplo B25

Preparación de los compuestos 267 y 268

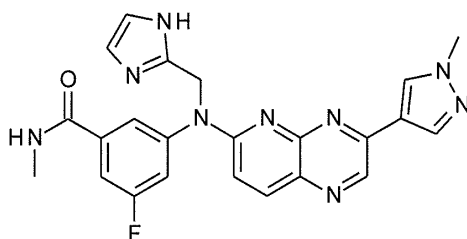


15 Se agregó NaH (60 mg; 1.506 mmol) a una solución de intermedio 12 (300 mg; 0.753 mmol) en DMF (9 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de bromometilciclopropano (353 mg; 1.311 mmol) en DMF (1 mL) durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (410 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g; fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 35 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de ACN/DiPE produciendo 29 mg de compuesto 267 (9%) (M.P.: 195°C, kofler)
- 25 • Fracción 2: 162 mg de un compuesto que se cristalizó a partir de ACN/DiPE produciendo 129 mg de compuesto 268 (38%) M.P.: 212°C (kofler).

Ejemplo B26

Preparación del compuesto 261

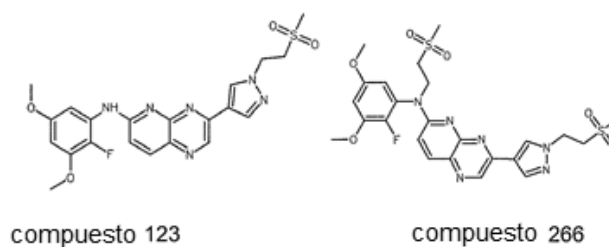


30 Se agregaron en porciones HOBT (29 mg; 0.218 mmol) luego EDCl_i (41.7 mg; 0.218 mmol) a 10°C a una solución de intermedio 122 (100 mg; 0.181 mmol) en DMF (10 mL) y Et₃N (51 µL; 0.363 mmol). La mezcla de reacción se agitó

5 durante 10 min. Se agregó una solución de metilamina 2M en THF (272 μ L; 0.544 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Se agregaron HOBt (29 mg; 0.218 mmol), EDCI (41.7 mg; 0.218 mmol), Et₃N (51 μ L; 0.363 mmol) y una solución de metilamina 2M en THF (272 μ L; 0.544 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó 72 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μ m, 30g; fase móvil: 0.5% de NH₄OH, 4% de MeOH, 96% de DCM) para dar 16 mg (19%) de compuesto 261. M.P. 180°C (kofler).

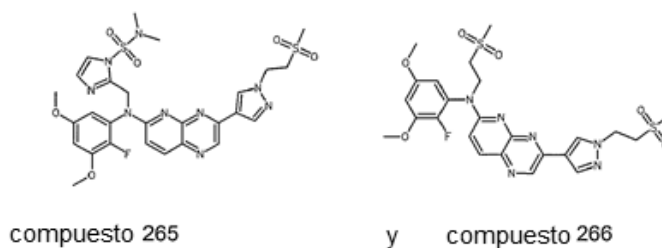
Ejemplo B27

a) Preparación de mezcla de intermedio 123 y compuesto 266



10 Se agregó 2-bromoetil-metilsulfona (306 mg; 1.64 mmol) a una solución de intermedio 26 (500 mg; 1.37 mmol) y Cs₂CO₃ (667.02 mg; 2.05 mmol) en ACN (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45 μ m, 24g; fase móvil: 97% de CH₂Cl₂, 3% de MeOH).
 15 Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad dando lugar a una mezcla 1/1 de intermedio 123 y compuesto 266 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

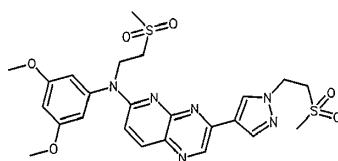
b) Preparación de los compuestos 265 y 266



20 Se agregó NaH (25.39 mg; 1.06 mmol) a una solución de una mezcla de intermedio 123 y compuesto 266 (500 mg; 0.53 mmol) en DMF (15 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se agregó gota a gota una solución de 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (CAS 935862-81-0) (250 mg; 1.12 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante
 25 la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5 μ m, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 2% de MeOH, 98% de DCM hasta 1% de NH₄OH, 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 159 mg (46%) de compuesto 265 y 115 mg de un compuesto intermedio que se cristalizó
 30 a partir de ACN para producir 83 mg de compuesto 266 (27%). M.P.: 180°C (kofler).

Ejemplo B28

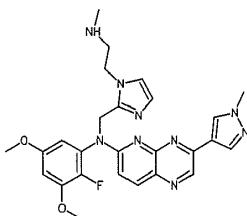
Preparación del compuesto 275



- Se agregó 2-bromoetilmetilsulfona (129 mg; 0.689 mmol) a una solución de intermedio 47 (200 mg; 0.574 mmol) y carbonato de cesio (374 mg; 1.15 mmol) en ACN (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc.
- 5 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5 μ m, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH_4OH , 2% de MeOH, 98% de DCM hasta 1% de NH_4OH , 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó hasta sequedad produciendo 46 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (2-etilpiridina, 6 μ m, 150x21.2mm; fase móvil: 82% de CO_2 , 18% de MeOH). Las fracciones de producto
- 10 se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 0.036 g (11%) de compuesto 275 . M.P.: 172°C (kofler).

Ejemplo B29

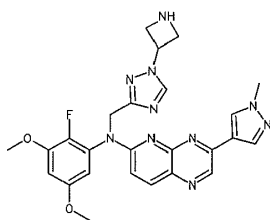
Preparación del compuesto 289



- Una mezcla de intermedio 132 (0.317 g; 0.55 mmol) y una solución 2M de metilamina en THF (10.9 mL; 21.76 mmol) se calentó en un tubo sellado a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc.
- 15 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.242 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μ m, 24g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH , 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.049 g de compuesto 289 (17%). M.P.: 92°C (goma, kofler).
- 20

Ejemplo B30

Preparación del compuesto 301

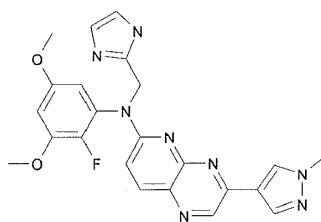


- 25 Se agregó gota a gota 4M HCl en 1,4-dioxano (2.27 mL; 9.08 mmol) a una solución de intermedio 144 (560 mg; 0.908 mmol) en ACN. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, diluído con DCM and se vertió sobre una solución acuosa fría al 10% de K_2CO_3 . La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.62g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH , 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante (415 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μ m, 30g; fase móvil: 1% de NH_4OH , 92% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se tomó con Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 137 mg de (29%) del compuesto 301 M.P.: 126°C (kofler)
- 30

C. Preparación de los compuestos

- 35 Conversión 1

Preparación del compuesto 23



5 A una solución del compuesto 13 (350 mg; 0.62 mmol) en ACN (13 ml) se agregó gota a gota a 5°C, HCl (4M en Dioxano) (1.54 ml; 6.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se tomó con DCM y agua y se basificó con una solución acuosa de amoníaco. La solución acuosa se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5µm, fase móvil, gradiente desde 0.1% de NH₄OH, 99% de DCM, 1% de MeOH hasta 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue triturado en Et₂O, se filtró y se secó para producir 170 mg (60%) de compuesto 23 (MP:228°C (DSC)).

Alternativamente, el compuesto 23 también se preparó de la siguiente manera :

La reacción se realizó tres veces en las mismas cantidades de compuesto 13 (7.34 g; 12.93 mmol)

15 Se agregó gota a gota HCl 4M en 1,4-dioxano (32.31 mL; 129.25 mmol) a 5°C a una solución del compuesto 13 (7.34 g; 12.93 mmol) en ACN (250 mL). La mezcla de reacción se calentó entonces a 50°C durante 6 horas y se enfrió. Los 3 lotes se mezclaron; el precipitado se separó por filtración y se agitó en K₂CO₃ acuoso al 10% durante la noche. El precipitado fue nuevamente filtrado, se lavó con agua, luego ACN, se disolvió en DCM/MeOH (9/1) y se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante (16.28 g) se solubilizó por reflujo en ACN (950 mL) y se cristalizó y permitiendo que la temperatura alcance la temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó produciendo g de 9.3g (51%) de compuesto 23. M.P. = 226°C (DSC), C₂₃H₂₁FN₈O₂ . 0.13 CH₃CN.

20 El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (6.7 g) se solubilizó por reflujo en ACN (300 mL) y se cristalizó y permitiendo que la temperatura alcance la temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó produciendo 1.92 g adicionales (11%) de compuesto 23. M.P. = 226°C (DSC), C₂₃H₂₁FN₈O₂ . 0.1 CH₃CN

25 El filtrado se evaporó hasta sequedad produciendo 4.67g de una fracción adicional del (impuro) del compuesto 23, que fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45µm, 450g; fase móvil: 96% de DCM, 4% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 3.35 g del compuesto adicional 23 (18%) que se solubilizó por reflujo en ACN (250 mL) y se cristalizó y permitiendo que la temperatura alcance la temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con CAN, luego Et₂O y se secó produciendo 2.33 g (13%) del compuesto adicional 23 M.P.:231°C (DSC)

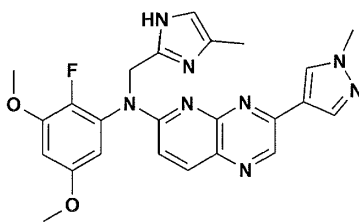
El filtrado se evaporó hasta sequedad produciendo 770 mg de compuesto impuro 23.

30 Alternativamente, el compuesto 23 también se preparó de la siguiente manera.

35 El experimento se realizó a partir de 2 lotes de compuesto 13 (6.69 g; 11.78 mmol): se agregó gota a gota HCl 4M en 1,4-dioxano (30 mL; 120 mmol) a 5°C a una solución del compuesto 13 (6.69 g; 11.78 mmol) en ACN (235 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 6 horas. Los dos lotes se combinaron. Después de enfriar, el precipitado se filtró y se agitó en una solución saturada de K₂CO₃ 10% durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego ACN y se disolvió en DCM/MeOH (9/1). El solvente se evaporó, y el residuo se tomó en ACN, se filtró, se lavó con Et₂O y se secó. El residuo resultante se disolvió en DCM/MeOH (8/2) (350 mL) y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se evaporó hasta cristalización. El sólido se filtró y se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó para producir 8.94 g (76%) de compuesto 23 (M.P.: 132°C, DSC). C₂₃H₂₁FN₈O₂ . 2.02H₂O.

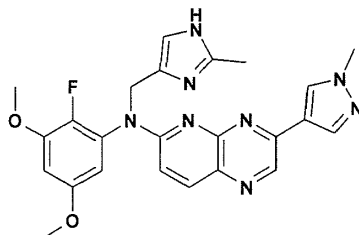
40 El filtrado fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 300g; fase móvil: 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 740 mg adicionales (7%) de compuesto 23 .

Preparación análoga del compuesto 135



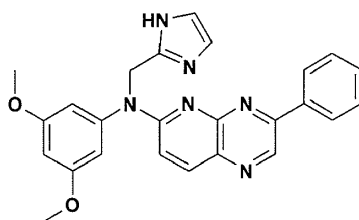
a partir del compuesto 136

Preparación análoga del compuesto 137



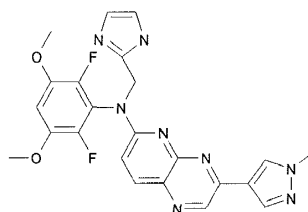
5 a partir del compuesto 138

Preparación análoga del compuesto 152



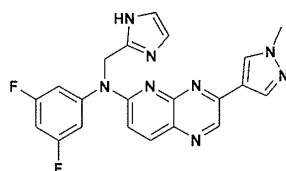
a partir del compuesto 153

Preparación análoga del compuesto 25



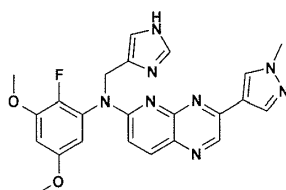
10

Preparación análoga del compuesto 27



a partir del compuesto 28.

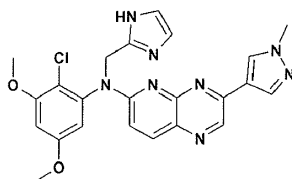
Preparación análoga del compuesto 41



15

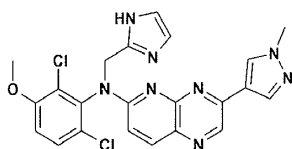
a partir del compuesto 36.

Preparación análoga del compuesto 42



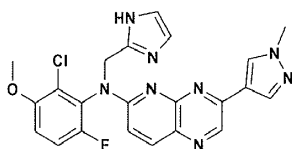
a partir del compuesto 43.

5 Preparación análoga del compuesto 65



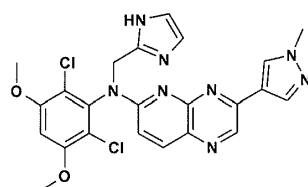
a partir del compuesto 66.

Preparación análoga del compuesto 73



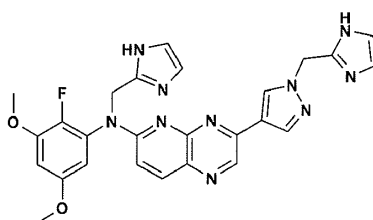
10 a partir del compuesto 74.

Preparación análoga del compuesto 98



a partir del compuesto 99.

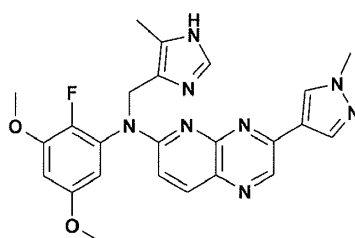
Preparación análoga del compuesto 100



15

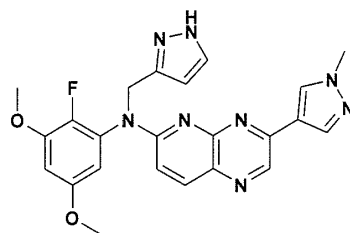
a partir del compuesto 101.

Preparación análoga del compuesto 109



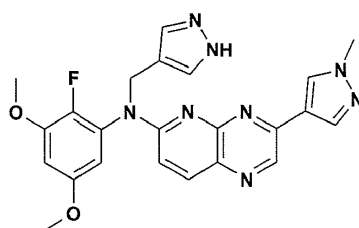
a partir del compuesto 110.

Preparación análoga del compuesto 118



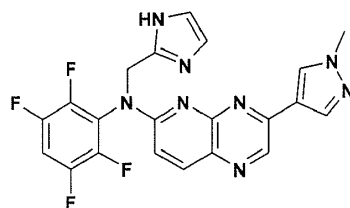
a partir del compuesto 116

5 Preparación análoga del compuesto 125



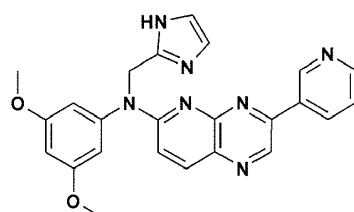
a partir del compuesto 126.

Preparación análoga del compuesto 175



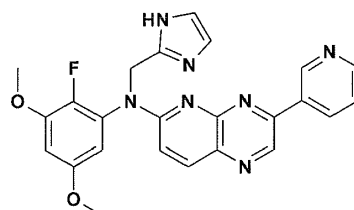
10 a partir del compuesto 176.

Preparación análoga del compuesto 182



a partir del compuesto 183

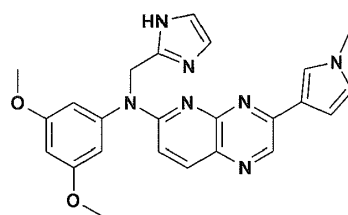
Preparación análoga del compuesto 190a



15

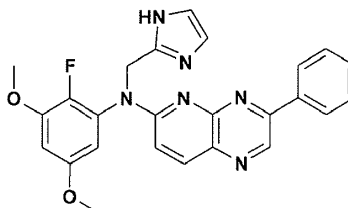
a partir del compuesto 191

Preparación análoga del compuesto 198



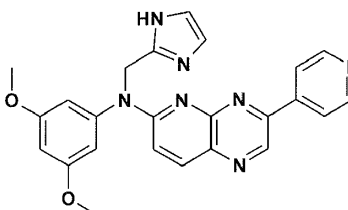
a partir del compuesto 199

Preparación análoga del compuesto 200



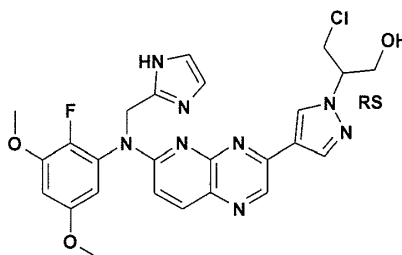
5 a partir del compuesto 201

Preparación análoga del compuesto 202



a partir del compuesto 203

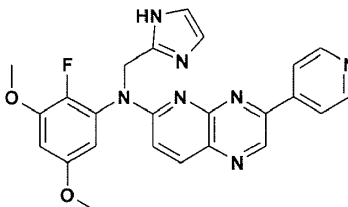
Preparación análoga del compuesto 209



10

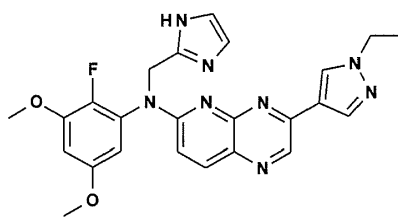
a partir del compuesto 210

Preparación análoga del compuesto 211



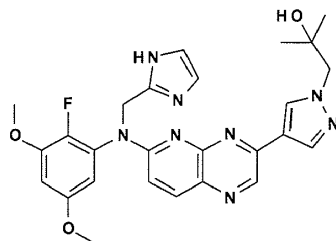
a partir del compuesto 212

15 Preparación análoga del compuesto 223



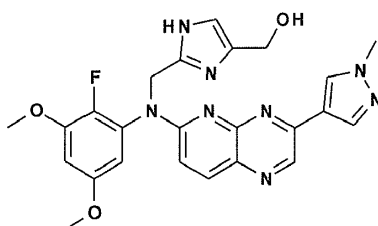
a partir del compuesto 224

Preparación análoga del compuesto 240



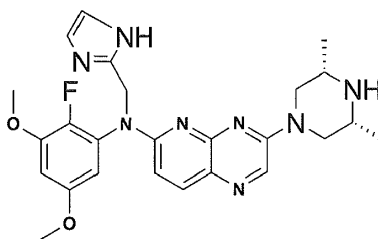
5 a partir del compuesto 241

Preparación análoga del compuesto 232



comenzando desde el intermedio 97

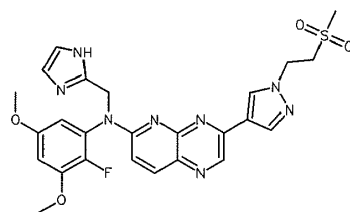
Preparación análoga del compuesto 259



10

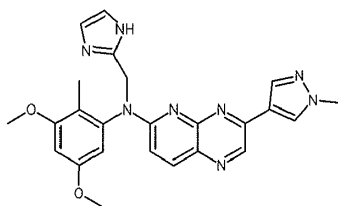
(cis) a partir del compuesto 260

Preparación análoga del compuesto 264



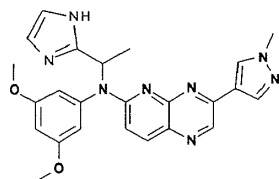
a partir del compuesto 265

15 Preparación análoga del compuesto 273



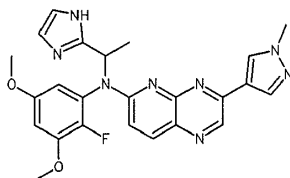
a partir del compuesto 274

Preparación análoga del compuesto 280



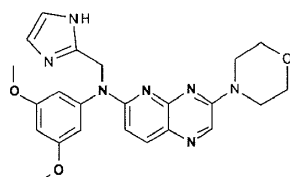
5 a partir del compuesto 281

Preparación análoga del compuesto 287



a partir del compuesto 288

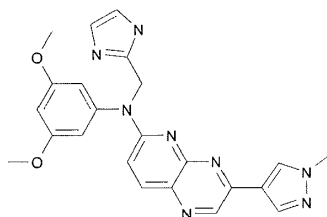
Preparación análoga del compuesto 293



10

a partir del compuesto 294

El compuesto 24



se preparó como sigue :

- 15 A una solución del compuesto 14 (545 mg ; 0.99 mmol) en ACN (20 mL) se agregó gota a gota, a 5°C, HCl 4M en 1,4-dioxano (2.5 ml ; 9.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas y luego se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se tomó con DCM, se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo (488 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 30g;. Fase móvil : 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones
- 20 de producto se mezclaron y concentraron produciendo 230 mg de un compuesto intermedio que se tomó en Et₂O. El precipitado se filtró, se disolvió en DCM y agua. La mezcla se basificó con una solución de amoníaco al 30%. La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para producir 121 mg de una fracción de intermedio que se tomó en Et₂O. El precipitado se filtró para producir 108 mg (24%) de compuesto 24. M.P.: 228°C (Kofler).

Alternativamente, el compuesto 24 se preparó como sigue :

El experimento se realizó a partir de 2 lotes de compuesto 14 (3.55 g; 6.46 mmol):

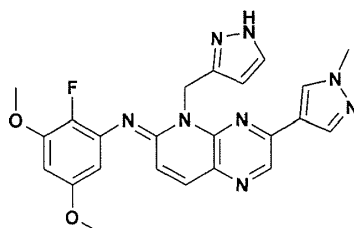
5 Se agregó gota a gota HCl 4M en 1,4-dioxano (16.1 mL; 64.6 mmol) a 5°C a una solución del compuesto 14 (3.55 g; 6.46 mmol) en ACN (140 mL). La mezcla de reacción se calentó entonces a 50°C durante 18 horas. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se enfriaron hasta 40°C, luego se vertieron en agua con hielo, se basicaron con una solución de amoníaco al 30%, se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se dejaron cristalizar durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua, ACN y Et₂O, luego se secó bajo vacío para dar 3.8 g (67%) de compuesto 24. MP: 246°C (DSC). El filtrado también se dejó cristalizar durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua, ACN y Et₂O produciendo después del secado 1.35g adicionales (24%) de compuesto 24. MP: 244°C (DSC), C₂₃H₂₂N₈O₂.

Alternativamente, el compuesto 24 también se preparó de la siguiente manera.

15 A una solución del compuesto 14 (700 mg ; 1.27 mmol) en ACN (26 mL) se agregó gota a gota a 5°C, HCl 4M en 1,4-dioxano (3.18 ml ; 12.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas y luego se diluyó con DCM/MeOH (9/1). La mezcla de reacción se basificó a 0°C con solución acuosa al 10% de K₂CO₃. La capa acuosa se extrajo varias veces con una mezcla de DCM/MeOH (9/1). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para producir un residuo intermedio (0.7g, sólido de color amarillo) que se tomó con ACN. El precipitado se filtró, se secó produciendo 0.44g (78%; sólido de color amarillo) de compuesto 24. M.P. > 260°C (kofler). C₂₃H₂₂N₈O₂ . 0.15H₂O . 0.015 CH₂Cl₂ . 0.056 dioxano.

Conversión 1a

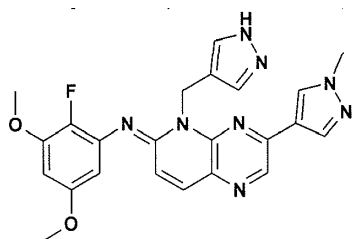
20 Preparación del compuesto 115



HCl

25 Una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (0.44 mL; 1.74 mmol) se agregó gota a gota a 5°C a una solución del compuesto 117 (0.1 g; 0.18 mmol) en ACN (4 mL). La mezcla de reacción se calentó entonces a 50°C durante 6 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 70 mg (72%) de compuesto 115 . M.P.: 130°C (goma, Kofler). C₂₃H₂₁N₈O₂ . 0.65H₂O . 2.14HCl

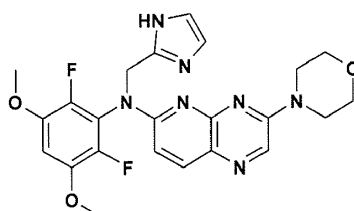
Preparación análoga del compuesto 155



1.91HCl

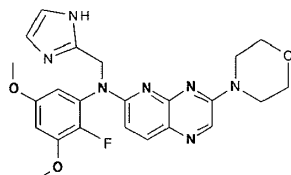
30 Conversión 1b

Preparación del compuesto 215



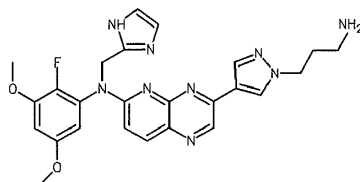
- 5 Se agregó HCl acuoso 6N (2 mL) a una solución del compuesto 216 (1.1 g ; 1.58 mmol) en dioxano (10 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se calentó entonces at 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se basificó con NaOH 3N. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo (1g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (15-40µm, 40g; fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH: 97/3/0.1 hasta 95/5/0.1) Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.587 g (77%) de un compuesto intermedio que se cristalizó a partir de Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.517g (67%) de compuesto 215 . M.P.: goma a 140°C (kofler).

Preparación análoga del compuesto 291



- 10 a partir del compuesto 292

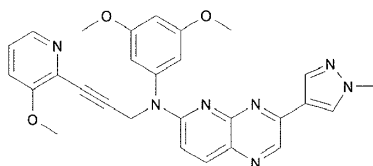
Preparación análoga del compuesto 295



a partir del compuesto 296

Conversión 2

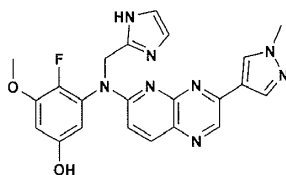
- 15 Preparación del compuesto 26



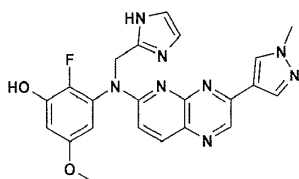
- 20 Una solución del compuesto 22 (422 mg; 1.05 mmol), 2-bromo-3-metoxipiridina (180 mg; 0.95 mmol) y trietilamina (1.6 ml; 11.5 mmol) en DMSO (10 ml) se desgasificó bajo N₂ durante 10 minutos. Luego, se agregaron diclorobi(trifenilfosfina)paladio (II) (135 mg ; 0.19 mmol) y yoduro de cobre (I) (18.3 mg; 0.09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo y EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (5µm, fase móvil, gradiente 100% de DCM hasta 0.5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se recolectaron, se concentraron bajo presión reducida para proveer 116mg (24%) del compuesto 26. Este compuesto heptano fue triturado en Et₂O, el precipitado se filtró y se secó para producir 52.6 mg de compuesto 26 (MP:190°C).

25 Conversión 3

Preparación del compuesto 95



- 30 y compuesto 96

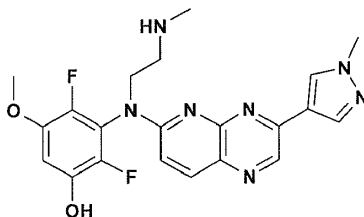


La reacción se realizó dos veces en la misma cantidad del compuesto 23 (1 g; 2.17 mmol) y los lotes se mezclaron para la purificación.

5 Una solución de 1M BBr_3 en DCM (11.94 mL; 11.94 mmol) se agregó gota a gota a una solución del compuesto 23 (1 g; 2.17 mmol) en DCM (55 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1h30. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se agregó una solución acuosa de NaOH al 30% hasta pH básico y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Los productos crudos provenientes de los dos lotes se mezclaron y el residuo resultante fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45 μm , 450g; fase móvil: gradiente desde 0.5% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH hasta 0.5% de NH_4OH , 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2 fracciones:

- 10 • Fracción 1: 310 mg de un compuesto que se tomó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó. El sólido resultante (274 mg) se sometió a reflujo en 15 mL de ACN y 1.5 mL de MeOH. La solución se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para producir 274 mg (13%) de compuesto 95 . M.P.: 218°C (DSC).
- 15 • Fracción 2: 105 mg de un compuesto que se tomó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó produciendo 86 mg (4%) de compuesto 96 . M.P.: 192°C (goma, Kofler).

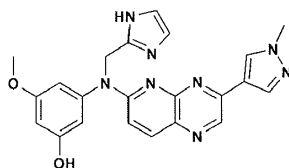
Preparación análoga del compuesto 122



a partir del compuesto 3

20 Conversión 3a

Preparación del compuesto 103

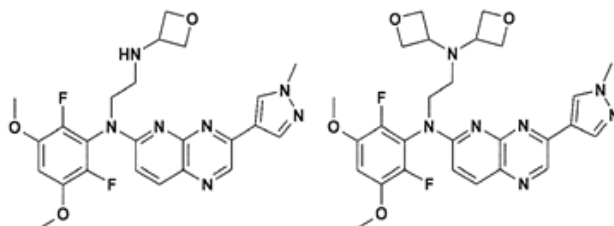


25 Una solución de 1M BBr_3 en DCM (8.70 mL; 8.70 mmol) se agregó gota a gota a una solución del compuesto 24 (700 mg; 1.58 mmol) en DCM (40 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1h30. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. Se agregó una solución acuosa al 30% de NaOH hasta pH básico y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo (10 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (Carga en seco (70-200 μm , 20g) SiOH irregular, 15-45 μm , 70g; fase móvil: 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo impuro (240 mg) se purificó por SFC aquiral (2-ETILPIRIDINA, 6 μm , 150x21.2mm; fase móvil: 80% de CO_2 , 20% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (102 mg) se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó produciendo 86 mg (13%) de compuesto 103 . M.P.: 172°C (goma, Kofler).

30

Conversión 4

Preparación de los compuestos 162 y 163

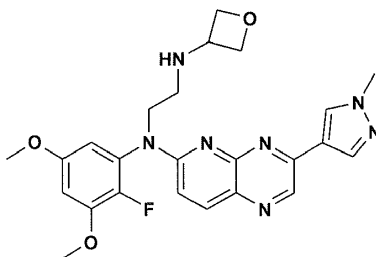


compuesto 162 y compuesto 163

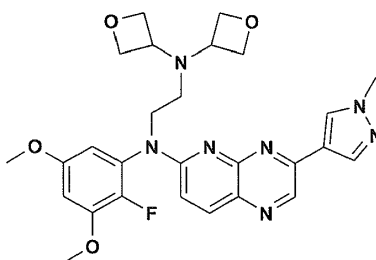
5 Se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (0.204 g; 0.96 mmol) y ácido acético (0.015 mL; 0.25 mmol) a una solución del compuesto 67 (0.265 g; 0.6 mmol) y 3-oxetanona (0.036 mL; 0.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (268 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (Sílica Esférica, un 5µm, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1.2% de NH₄OH, 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

- 10
- Fracción 1: 0.033 g de un compuesto que se cristalizó a partir de Et₂O para dar 51 mg (17%) de compuesto 162 (M.P.: 183°C, DSC)
 - Fracción 2: 0.068 g de un compuesto que se cristalizó a partir de Et₂O para dar 20 mg (6%) de compuesto 163. M.P.: 182°C (DSC).

Preparación análoga del compuesto 221



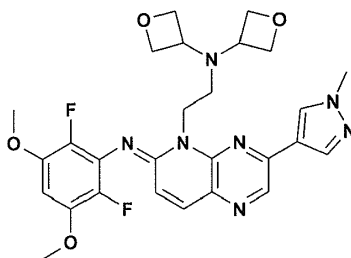
15 y compuesto 222



a partir del compuesto 168

Conversión 4a

Preparación del compuesto 164

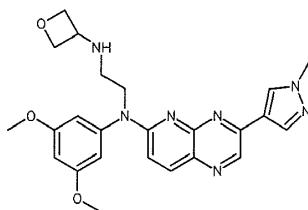


20

5 Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.144 g; 0.68 mmol) y ácido acético (0.011 mL; 0.18 mmol) a una solución del compuesto 68 (0.187 g; 0.43 mmol) y 3-oxetanona (0.026 mL; 0.43 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.154 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (Sílica esférica, 5µm, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.032 g de un compuesto que se cristalizó a partir de Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.016 g (7%) de compuesto 164 . M.P.: 218°C (DSC).

10 Conversión 4b

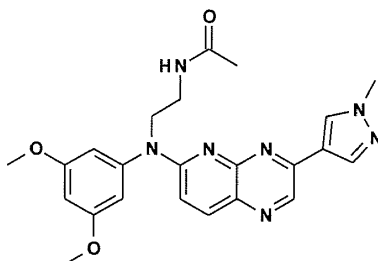
Preparación del compuesto 290



15 Una solución del compuesto 236 (280 mg; 0.69 mmol), 3-oxetanona (62 µL; 1.04 mmol) y AcOH (22 µL; 0.38 mmol) en 1,2-dicloroetano (26 mL) se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg; 1.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y DCM. La capa acuosa se extrajo once con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5µm, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 70% de heptanos, 2% de MeOH (+10% de NH₄OH), 28% de EtOAc hasta 0% heptanos, 20% de MeOH (+10% de NH₄OH), 80% de EtOAc). Las fracciones del producto se evaporaron hasta sequedad para producir 34 mg (21%) de compuesto 290 M.P.: goma a 66°C (kofler).

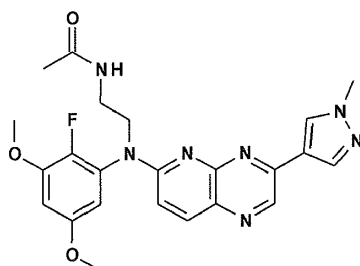
20 Conversión 5

Preparación del compuesto 235



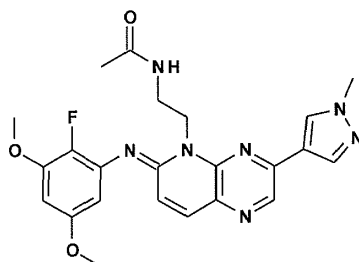
25 Se agregó cloruro de acetilo (24 µL; 0.33 mmol) a una solución del compuesto 236 (122 mg; 0.3 mmol) y Et₃N (64 µL; 0.45 mmol) en DCM (5 mL) bajo N₂ a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 3 horas, se vertió en agua enfriada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.13 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 12g; fase móvil: 97% de DCM, 3% MEOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.1 g) se cristalizó a partir de Et₂O. El precipitado de color amarillo se filtró y se secó bajo vacío para dar 87 mg (65%) de compuesto 235 . M.P.: 193°C (DSC).

30 Preparación análoga del compuesto 242



a partir del compuesto 168

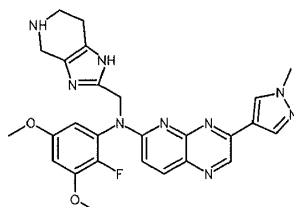
Preparación análoga del compuesto 243



a partir del compuesto 167

5 Conversión 6

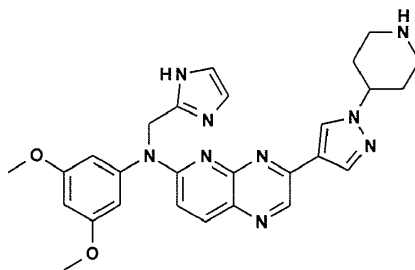
Preparación del compuesto 104



10 Se agregó ácido trifluoroacético (0.49 mL; 6.56 mmol) a una solución del compuesto 105 (0.085 g; 0.14 mmol) en DCM (7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se vertió en agua con hielo, se basificó mediante NH_4OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (70 mg) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (estabilidad de Sílica $5\mu\text{m}$ $150 \times 30.0\text{mm}$, fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1.3% de NH_4OH , 87% de DCM, 13% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (46 mg) se cristalizó a partir de Et_2O .

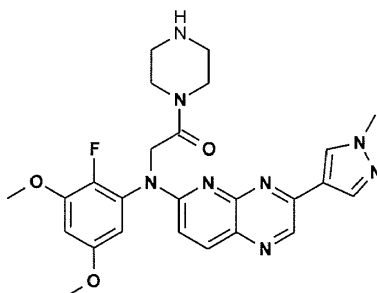
15 El precipitado se filtró y se secó para dar 0.027 g de compuesto 104 (36%). M.P.: goma a 60°C (Kofler).

Preparación análoga del compuesto 227



a partir del compuesto 228

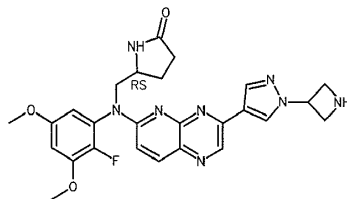
Preparación análoga del compuesto 262



20

a partir del compuesto 263

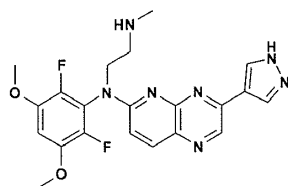
Preparación análoga del compuesto 299



a partir del compuesto 300

Conversión 7

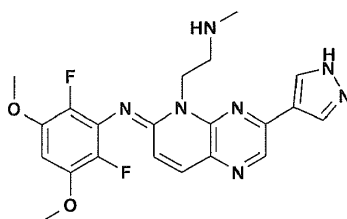
5 Preparación del compuesto 106



.2HCl

10 A 5°C, una solución de HCl 5/6N en iPrOH (0.88 mL; 4.36 mmol) se agregó a una solución del compuesto 108 (0.38 g; 0.73 mmol) en MeOH (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego el residuo se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar 0.348 g (92%) de compuesto 106 . M.P.: 250°C (DSC). C₂₁H₂₁F₂N₇O₂ . 2HCl . 0.39H₂O

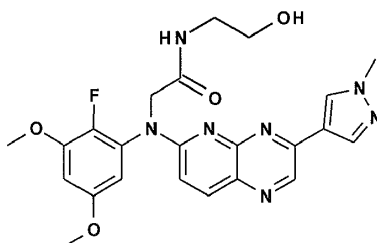
Preparación análoga del compuesto 121 a partir del compuesto 107



1.89 HCl

15 Conversión 8

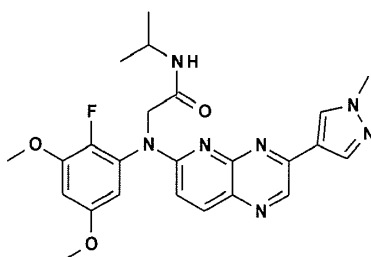
Preparación del compuesto 230



20 El compuesto 231 (0.1g; 0.228 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.053 g; 0.342 mmol), DMAP (0.003 g; 0.023 mmol), Et₃N (0.082 mL; 0.57 mmol) y etanolamina (0.028 mL; 0.456 mmol) se mezclaron en DCM. La suspensión roja resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 3N de HCl luego, una saturada acuosa de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo (0.06 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-45µm, 12g; fase móvil: gradiente desde 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.3% de NH₄OH hasta 90% de DCM, 10% de MeOH, 1% de NH₄OH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 6.6 mg (6%) de compuesto 230 M.P.: 258°C (Kofler).

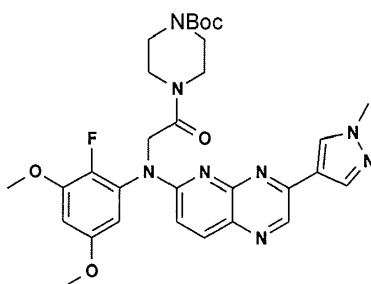
25

Preparación análoga del compuesto 249



a partir del compuesto 231

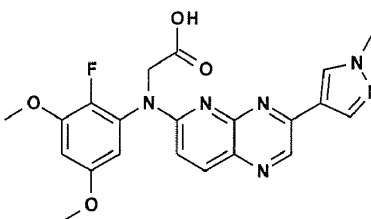
Preparación análoga del compuesto 263



5 a partir del compuesto 231

Conversión 9

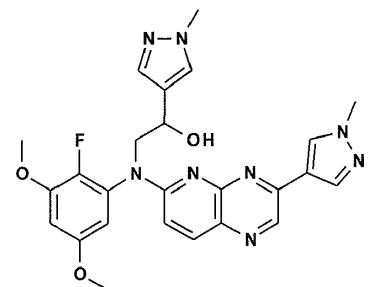
Preparación del compuesto 231



10 Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (56 mg; 2.34 mmol) a una solución del compuesto 214 (0.212g; 0.47 mmol) en una mezcla de THF (5 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa de HCl 3N. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y ETOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó con ACN para producir 0.188 g (91%) de compuesto 231 . M.P.: > 260°C (Kofler).

Conversión 10

15 Preparación del compuesto 244

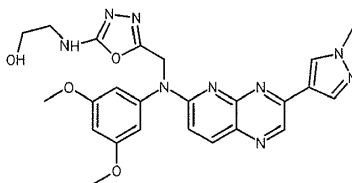


20 Se agregó borohidruro de sodio (60 mg; 1.577 mmol) a una suspensión del compuesto 225 (660 mg; 1.314 mmol) en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas, se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40µm, 24g; fase móvil: gradiente desde 100% de DCM, 0% de MeOH hasta 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante (0.1 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, 5µm, 150x30.0mm; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1.2% de

NH_4OH , 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se tomó con Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 59 mg (9%) de compuesto 244. M.P.: goma a 101°C (Kofler).

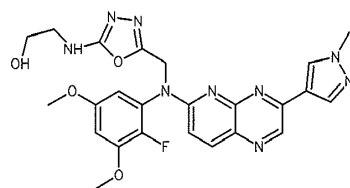
Conversión 11

5 Preparación del compuesto 282



10 Se agregó hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (454 mg; 1.03 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 229 (0.383 g; 0.789 mmol), etanolamina (0.115 mL; 1.58 mmol) y DIPEA (0.261 mL; 1.58 mmol) en THF (8 mL). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.36 g) fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (sílica esférica, $5\mu\text{m}$, $150 \times 30.0\text{mm}$; fase móvil: gradiente desde 0.2% de NH_4OH , 2% de MeOH, 98% de DCM hasta 1.2% de NH_4OH , 12% de MeOH, 88% de DCM). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó. El residuo se tomó por Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 0.111 g (28%) de compuesto 282 (28%). M.P.: 104°C (goma, kofler).

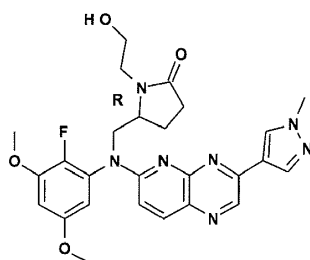
15 Preparación análoga del compuesto 283



a partir del compuesto 284

Conversión 12

Preparación del compuesto 194

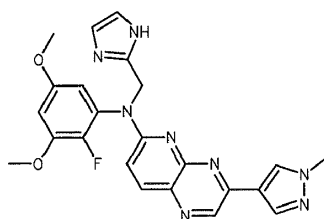


20 Se agregó en porciones NaH (59 mg; 1.476 mmol) a una solución del compuesto 53 (470 mg; 0.984 mmol) en DMF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota (2-bromoetoxi)-tert-bitildimetilsilano (232 μL ; 1.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad.

25 Una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4.45 mL; 4.45 mmol) se agregó a una solución del residuo obtenido previamente en THF (27 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, $15\text{-}40\mu\text{m}$, 30g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH , 4% de MeOH, 96% de DCM). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 130 mg (26%) de compuesto 194, . M.P.: 102°C (goma, Kofler).

30 Conversión 13

Salt Preparación del compuesto 23



a) Preparación de sal de sulfato del compuesto 23

5 Una solución de ácido sulfúrico concentrado (24 μ L; 0.434 mmol) en etanol (3.5 mL) se agregó lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en C (6.5 mL) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se cristalizó en un baño de hielo a partir de ACN (2 mL). El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 69 mg (47%) de compuesto 23 como una sal de sulfato, M.P.: 198°C (goma, Kofler). C₂₃H₂₁FN₈O₂ · 2H₂SO₄ · 1H₂O · 0.06 Et₂O · 0.03 DMF.

b) Preparación de sal de ácido clorhídrico del compuesto 23

10 Una solución preenfriada de ácido clorhídrico concentrado (36 μ L; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 mL) se agregó lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 mL) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se tomó con ACN (2 mL). El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 92 mg (78%) de compuesto 23 como una sal de ácido clorhídrico, . M.P.: 216°C (DSC). C₂₃H₂₁FN₈O₂ · 1.76HCl · H₂O

c) Preparación de sal de fosfato del compuesto 23

15 Una solución preenfriada de ácido fosfórico 17M (26 μ L; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 mL) se agregó lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 mL) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó produciendo 78 mg (51%) de compuesto 23 como una sal de fosfato, . M.P.: 175°C (goma, Kofler). C₂₃H₂₁FN₈O₂ · 2.5H₃PO₄

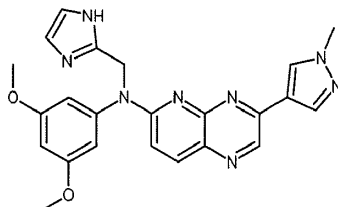
d) Preparación de sal de lactato del compuesto 23

25 Una solución preenfriada de ácido láctico al 85% (CAS 50-21-5) (41 μ L; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 mL) se agregó lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 mL) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se tomó con ACN (2 mL). El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 74 mg (60%) de compuesto 23 como una sal de lactato, M.P.: 118°C (DSC). C₂₃H₂₁FN₈O₂ · C₃H₆O₃ · H₂O.

e) Preparación de sal de fumarato del compuesto 23

30 Una solución preenfriada de ácido fumárico (50 mg; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 mL) se agregó lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 mL) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó produciendo 70 mg (60%) de compuesto 23 como una sal de fumarato, . M.P.:186°C (DSC). C₂₃H₂₁FN₈O₂ · 0.5C₄H₄O₄ · H₂O.

Salt Preparación del compuesto 24



f) Preparación de sal de sulfato del compuesto 24

35 La base libre del compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en una mezcla de EtOH (10 mL) y ACN (5 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta disolución. La solución se enfrió hasta 10°C, luego se agregó una solución de ácido sulfúrico concentrado (36 μ L; 0.68 mmol) en EtOH (150 μ L) y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo vacío y para dar 155 mg (81%) de compuesto 40 24 como una sal de sulfato. M.P.: 266°C (DSC). C₂₃H₂₂N₈O₂ · 1.03H₂SO₄ · 1.17H₂O

g) Preparación de sal de fosfato del compuesto 24

La base libre del compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en EtOH (10 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta disolución. La solución se enfrió hasta 10°C, luego se agregó una solución de ácido fosfórico al 85% (47 µl; 0.68 mmol) en EtOH (0.5 mL) y la mezcla se dejó en reposo durante 4 días. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo vacío para dar 133 mg (71%) del compuesto 24 como una sal de fosfato. M.P.: 253°C (DSC). C₂₃H₂₂N₈O₂ · 1.13H₃PO₄ · 0.06 Et₂O

h) Preparación de sal de DL- tartrato de compuesto 24

Free base de compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en EtOH (10 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta disolución y la solución se enfrió hasta 10°C. Se agregó una solución ácido de DL-tátrico (102 mg; 0.678 mmol) en EtOH (5 mL) a 50°C a la solución previa y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 4 días. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O, se secó bajo vacío y para dar 163 mg (70%) de compuesto 24 como una sal de DL- tartrato M.P.: 176°C (Kofler). C₂₃H₂₂N₈O₂ · 1.4C₄H₆O₆ · 1.8H₂O

i) Preparación de sal de fumarato de compuesto 24

Free base de compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en EtOH (10 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta disolución y la solución se enfrió hasta 10°C. Se agregó una solución de ácido fumárico (78.7 mg; 0.678 mmol) en EtOH (5 mL) a 50°C a la solución previa y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 4 días. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O, se secó bajo vacío y para dar 114 mg (61%) del compuesto 24 como una sal de fumarato. M.P.: 222°C (DSC). C₂₃H₂₂N₈O₂ · 0.9C₄H₄O₄ · 0.25H₂O

j) Preparación de sal de ácido clorhídrico del compuesto 24

Se agregó gota a gota una solución 4M de sal de clorhidrato en 1,4-dioxano (4.6 mL; 18.195 mmol) a una solución enfriada del compuesto 14 (1 g; 1.819 mmol) en ACN (36 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 570 mg (65%) de compuesto 24 como una sal de clorhidrato 100 mg del residuo se recrystalizaron a partir de MeOH (4 mL).

El sólido se filtró y se secó bajo vacío produciendo 68 mg del compuesto 24 como una sal de clorhidrato. M.P.> 260°C (K) C₂₃H₂₂N₈O₂ · 1.34HCl · 0.86H₂O.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción de uno de los Ejemplos anteriores usando materiales de partida alternativos según sea apropiado.

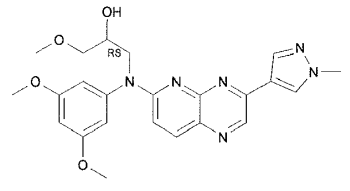
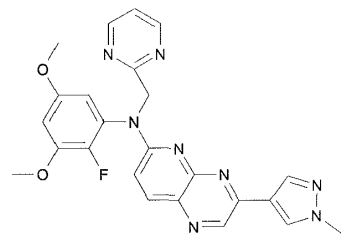
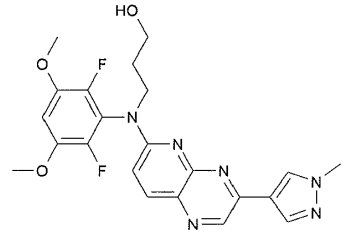
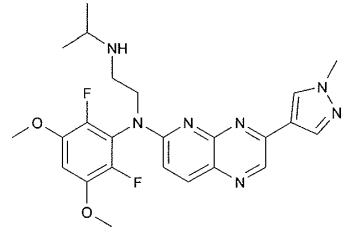
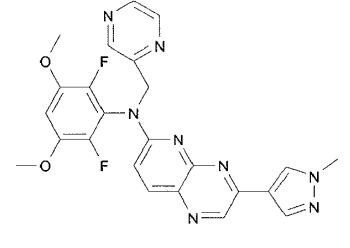
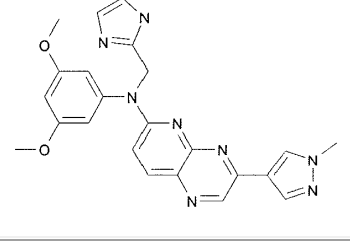
En la tabla = CoX (o = BX) indica que la preparación de este compuesto se describe en Conversión X (o Método BX).

En la tabla ~CoX (o ~BX) indica que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X (o el Método BX).

Tal como es entendido por un experto en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos que se indican pueden existir como un solvato, por ejemplo hidrato, y/o contener solvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal, pueden ser estequiométricos enteros, es decir, mono- o di-sales, o de estequiometría intermedia.

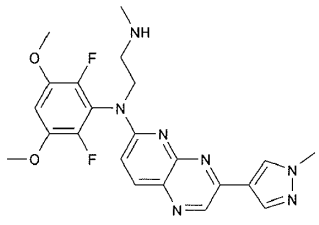
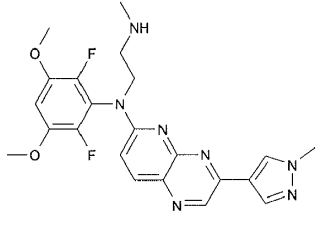
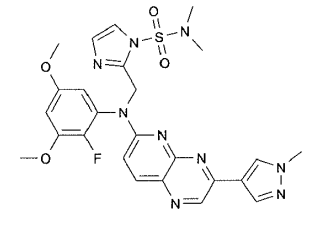
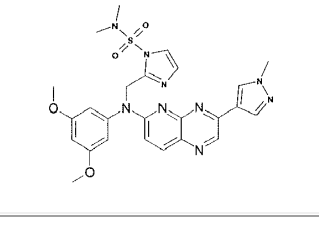
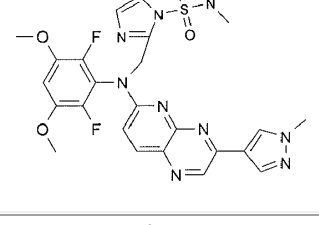
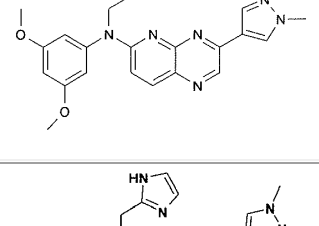
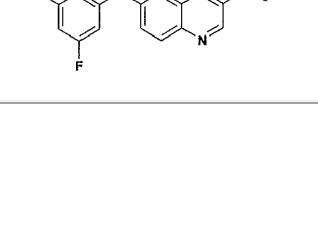
Tabla A1: Compuestos y datos fisicoquímicos

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 23 | | =C1 | | 228°C | 2.3 | 461 | 1 |

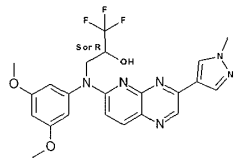
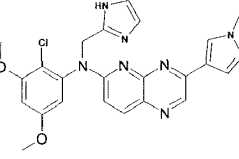
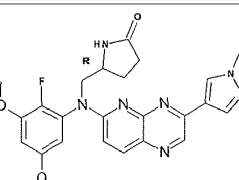
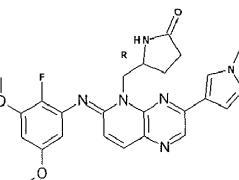
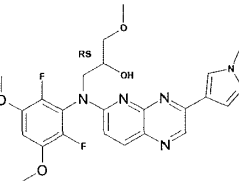
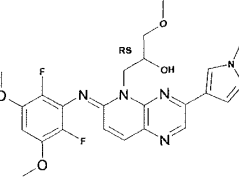
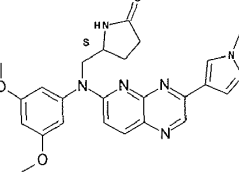
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 7 |  | =B4 | 65°C | | 2.5 | 451 | 1 |
| 9 |  | =B5 | | 227°C | 2.5 | 473 | 1 |
| 16 |  | =B6 | | 208°C | 2.4 | 457 | 1 |
| 5 |  | =B3 | | 183°C | 2.3 | 484 | 1 |
| 10 |  | ~B5 | 218°C | | 2.4 | 91 | 1 |
| 24 |  | ~C1 | 228°C | | 2.35 | 443 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 25 | | ~C1 | | 248°C | 2.3 | 479 | 1 |
| 11 | | ~B5 | | 209°C | 2.43 | 491 | 1 |
| 26 | | =C2 | 190° C | | 2.75 | 508 | 1 |
| 20 | | ~B6 | | 220°C | 2.35 | 443 | 1 |
| 1 | | =B1 | | | 2.31 | 448 | 1 |
| 21 | | ~B6 | | | 2.43 | 407 | 1 |
| 19 | | ~B6 | | 157°C | 2.71 | 421 | 1 |

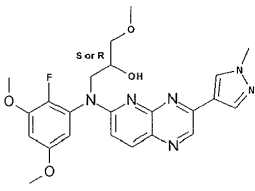
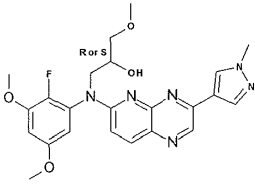
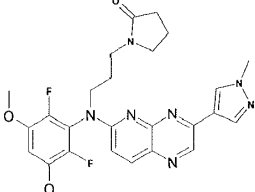
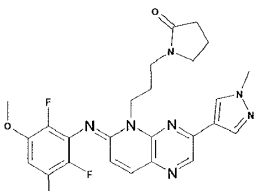
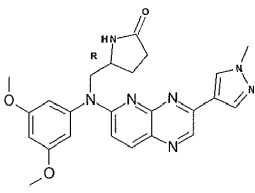
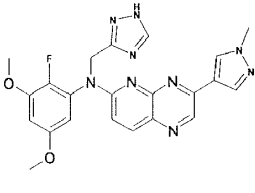
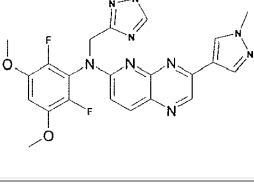
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 18 | | ~B6 | | 169°C | 2.54 | 421 | 1 |
| 8 | | ~B4 | | 186°C | 2.89 | 475 | 1 |
| 12 | | ~B5 | | 248°C | 2.54 | 455 | 1 |
| 17 | | =B6 | | 206°C | 2.61 | 457 | 1 |
| 2 | | ~B1 | 70°C | | 2.31 | 466 | 1 |
| 6 | | =B3 | 122°C | | 2.39 | 484 | 1 |
| 4 | | =B2 | | 174°C | 2.27 | 456 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 3 |  | =B2 | | 134°C | 2.15 | 456 | 1 |
| 3a |  | =B2 | | 159°C | | | |
| 13 |  | ~B5 | | | | | |
| 14 |  | ~B5 | 215 | | 2.81 | 550 | 1 |
| 15 |  | ~B5 | | | | | |
| 22 |  | =B7 | | | | | |
| 27 |  | | 130 | | 2.38 | 419 | 1 |

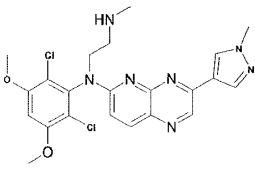
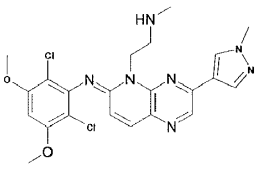
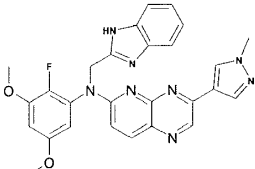
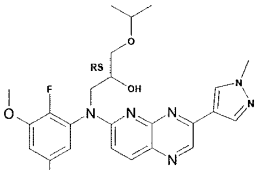
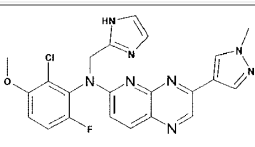
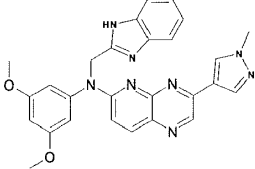
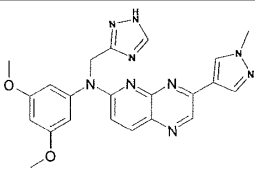
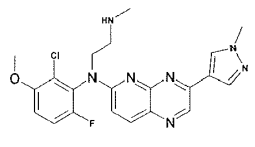
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 30 | | | 202 | | 2.81 | 493 | 1 |
| 29 | | | Gum at 100 | | 3.04 | 493 | 1 |
| 31 | | | 200 | | 3.00 | 511 | 1 |
| 41 | | | 170 | | 2.28 | 461 | 1 |
| 40 | | | | 200 | 2.36 | 425 | 1 |
| 39 | | | 185 | | 2.16 | 438 | 1 |
| 36 | | | 100 | | 2.63 | 568 | 1 |
| 33 | | | | 208 | 2.87 | 475 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 34 |  | | | 208 | 2.87 | 475 | 1 |
| 42 |  | | | 245 | 2.37 | 477 | 1 |
| 52 |  | | 190 | | 2.32 | 478 | 1 |
| 53 |  | | 176 | | 2.53 | 478 | 1 |
| 50 |  | | 162-163 | | 2.42 | 487 | 1 |
| 51 |  | | 180 | | 2.66 | 487 | 1 |
| 49 |  | | 182 | | 2.36 | 460 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 48 | | | 134 | | 2.29 | 496 | 1 |
| 47 | | | 169 | | 2.52 | 496 | 1 |
| 46 | | | 131 | | 2.32 | 478 | 1 |
| 45 | | | 127 | | 2.53 | 478 | 1 |
| 192 | | | 128 | | 2.29 | 496 | 1 |
| 193 | | | 181 | | 2.52 | 496 | 1 |
| 44 | | | 80 | | 2.23 | 396 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 59 |  | | 94-95 | | 2.45 | 469 | 1 |
| 58 |  | | 94-95 | | 2.45 | 469 | 1 |
| 56 |  | | 99 (goma) | | 2.43 | 524 | 1 |
| 55 |  | | 227 | | 2.67 | 524 | 1 |
| 54 |  | | 125 (goma) | | 2.36 | 460 | 1 |
| 86 |  | | 155 | | 2.24 | 462 | 1 |
| 85 |  | | 145 | | 2.22 | 480 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 83 | | | 90 | | 2.21 | 458 | 1 |
| 84 | | | 115 | | 2.41 | 458 | 1 |
| 62 | | | 178 | | 2.67 | 515 | 1 |
| 63 | | | 174 | | 2.66 | 515 | 1 |
| 64 | | | 164 | | 2.93 | 515 | 1 |
| 76 | | | 137-138 | | 2.99 | 497 | 1 |
| 77 | | | 96-97 | | 2.95 | 497 | 1 |

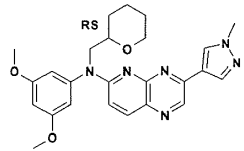
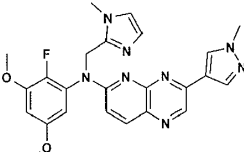
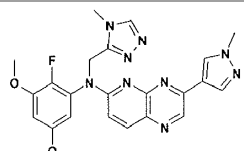
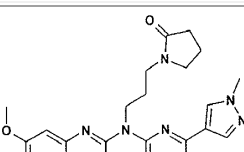
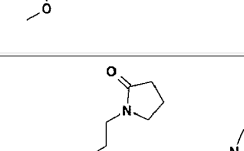
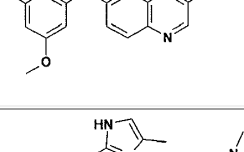
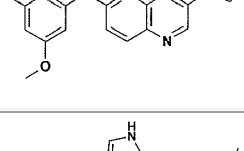
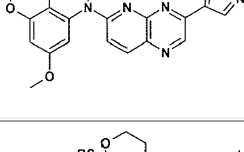
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 81 |  | | 80°C goma | | 2.25 | 488 | 1 |
| 82 |  | | 100° C goma | | 2.38 | 488 | 1 |
| 80 |  | | 150° C, >260°C polimorfo | | 2.59 | 511 | 1 |
| 75 |  | | 148-149 | | 2.71 | 497 | 1 |
| 73 |  | | 174 | | 2.30 | 465 | 1 |
| 72 |  | | >260 | | 2.62 | 493 | 1 |
| 71 |  | | 234 | | 2.27 | 444 | 1 |
| 69 |  | | 130 | | 2.12 | 442 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 70 | | | | 138 | 2.30 | 442 | 1 |
| 67 | | | | 169 | 2.06 | 442 | 1 |
| 68 | | | | 198 | 2.17 | 442 | 1 |
| 65 | | | 172 | | 2.37 | 481 | 1 |
| 61 | | | 176 | | 2.67 | 515 | 1 |
| 78 | | | 143-144 | | 2.71 | 497 | 1 |
| 79 | | | 142 | | 2.71 | 497 | 1 |
| 87 | | | 160 | | 2.65 | 528 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 88 | | | 175-180 | | 2.42 | 528 | 1 |
| 89 | | | | 183 | 2.74 | 498 | 1 |
| 92 | | | | | 2.74 | 498 | 1 |
| 95 | | | 230 | | 2.07 | 447 | 1 |
| 97 | | | 150 | | 2.42 | 528 | 1 |
| 98 | | | 210 | | 2.40 | 511 | 1 |
| 100 | | | 135 (goma) | | 2.19 | 527 | 1 |
| 103 | | | 172 (goma) | | 2.04 | 429 | 1 |

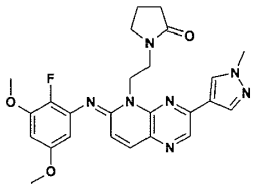
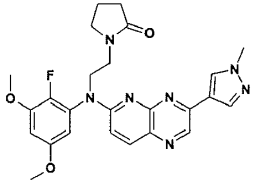
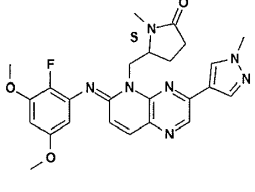
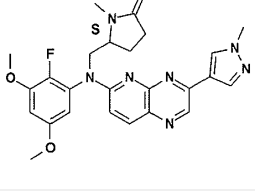
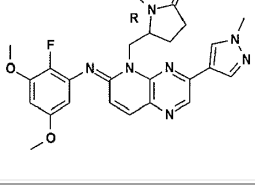
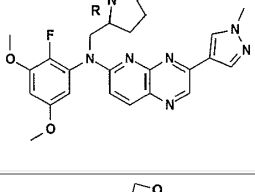
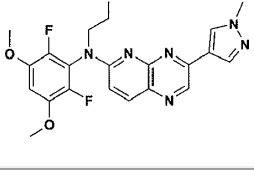
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 106 | | | | 250 | 2.00 | 442 | 1 |
| 109 | | | 232 | | 2.30 | 475 | 1 |
| 111 | | | | 202 | 2.33 | 480 | 1 |
| 112 | | | | 207 | 2.54 | 480 | 1 |
| 113 | | | 212 | | 2.48 | 475 | 1 |
| 114 | | | 222 | | 2.73 | 475 | 1 |
| 115 | | | 130 (goma) | | 2.61 | 461 | 1 |
| 118 | | | 220 | | 2.43 | 461 | 1 |

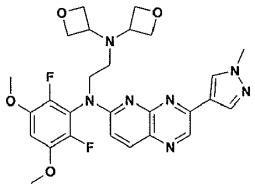
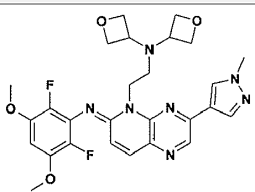
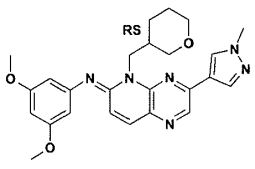
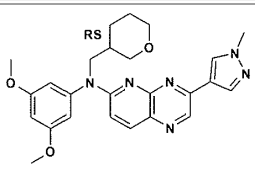
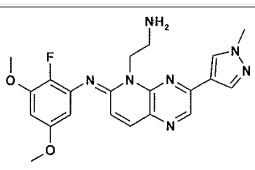
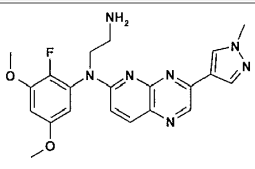
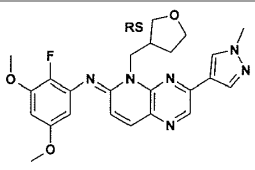
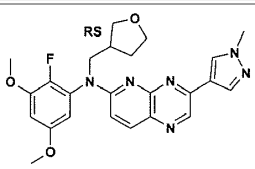
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 119 | | | 226 | | 2.68 | 506 | 1 |
| 120 | | | 80, goma | | 2.45 | 506 | 1 |
| 121 | | | | 239 | 2.13 | 442 | 1 |
| 122 | | | 80 goma | | 1.87 | 442 | 1 |
| 123 | | | | 215 | 2.54 | 480 | 1 |
| 124 | | | | 197 | 2.33 | 480 | 1 |
| 125 | | | 202 | | 2.33 | 461 | 1 |
| 128 | | | 194 | | 2.50 | 475 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 129 |  | | 137 | | 2.95 | 461 | 1 |
| 131 |  | | 236 | | 2.33 | 475 | 1 |
| 132 |  | | | 235 | 2.14 | 476 | 1 |
| 133 |  | | 230 | | 2.71 | 488 | 1 |
| 134 |  | | 142 | | 2.50 | 488 | 1 |
| 135 |  | | 145 | 130 | 2.34 | 475 | 1 |
| 137 |  | | 185-186 | | 2.27 | 475 | 1 |
| 139 |  | | 94 | | 2.88 | 479 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 140 | | | 149 (goma) | | 1.90 | 463 | 1 |
| 141 | | | | 285 | 2.21 | 429 | 1 |
| 142 | | | 150 (goma) | | 2.53 | 433 | 1 |
| 143 | | | 174 | | 2.75 | 451 | 1 |
| 144 | | | 213 | | 2.48 | 451 | 1 |
| 145 | | | | 221 | 2.20 | 505 | 1 |
| 146 | | | 143 (goma) | | 2.53 | 476 | 1 |
| 147 | | | 162 (goma) | | 2.78 | 476 | 1 |

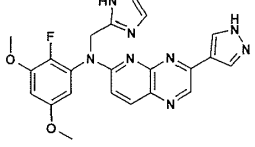
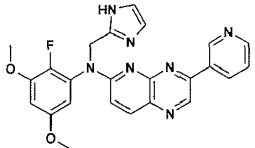
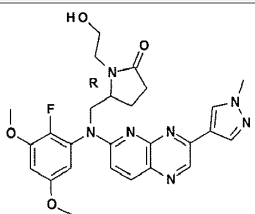
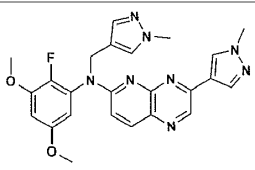
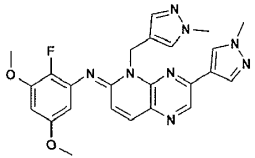
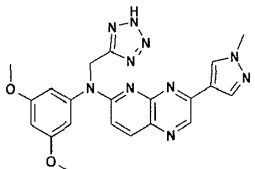
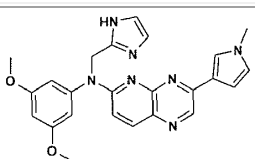
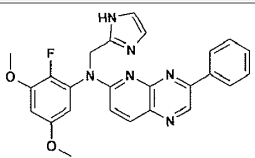
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 148 | | | 190 (goma) | | 2.76 | 494 | 1 |
| 149 | | | 156 (goma) | | 2.48 | 494 | 1 |
| 150 | | | 200 | 202 | 2.63 | 474 | 1 |
| 151 | | | 106 | 113 | 2.41 | 474 | 1 |
| 152 | | | 252 | | 2.82 | 439 | 1 |
| 154 | | | 226 | | 2.87 | 483 | 1 |
| 155 | | | 160 | | 2.62 | 461 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 156 |  | | 211 | 207 | 2.61 | 492 | 1 |
| 157 |  | | 222 | 224 | 2.38 | 492 | 1 |
| 158 |  | | | 199 | 2.62 | 492 | 1 |
| 159 |  | | 120 | | 2.32 | 492 | 1 |
| 160 |  | | | 198 | 2.62 | 492 | 1 |
| 161 |  | | 110 | | 2.32 | 492 | 1 |
| 162 |  | | | 183 | 2.26 | 498 | 1 |

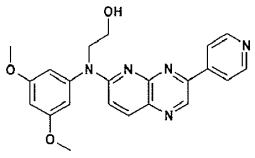
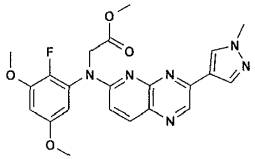
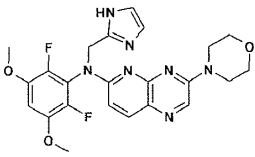
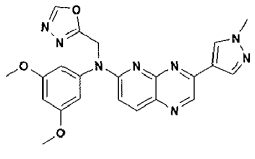
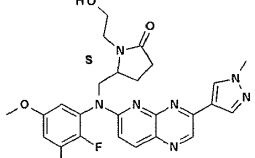
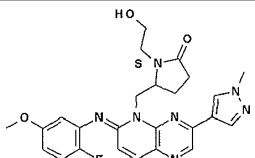
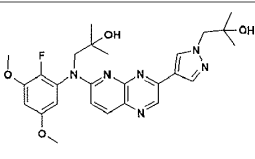
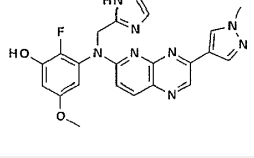
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 163 |  | | | 182 | 2.39 | 554 | 1 |
| 164 |  | | | 218 | 2.66 | 554 | 1 |
| 165 |  | | 155 | | 3.11 | 461 | 1 |
| 166 |  | | 158 | | 2.79 | 461 | 1 |
| 167 |  | | | 169 | 2.19 | 424 | 1 |
| 168 |  | | | 170 | 2.08 | 424 | 1 |
| 169 |  | | 80 (goma) | | 2.91 | 465 | 1 |
| 170 |  | | 80 (goma) | | 2.61 | 465 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 173 | | | 250 | | 2.47 | 438 | 1 |
| 174 | | | | 148 | 2.93 | 515 | 1 |
| 248 | | | 216 | | 2.53 | 460 | 1 |
| 175 | | | 210-215 | | 2.33 | 455 | 1 |
| 177 | | | | 193 | 2.51 | 462 | 1 |
| 178 | | | | 185 | 2.65 | 490 | 1 |
| 179 | | | 262 | | 2.98 | 490 | 1 |
| 180 | | | | 182 | 2.68 | 476 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 181 | | | 190 | | 2.94 | 476 | 1 |
| 182 | | | | 250 | 2.36 | 440 | 1 |
| 184 | | | 180 | | 2.92 | 476 | 1 |
| 185 | | | | 207 | 2.64 | 476 | 1 |
| 171 | | | 172 | | 2.62 | 465 | 1 |
| 172 | | | 170 | | 2.62 | 465 | 1 |
| 186 | | | 177 | | 2.62 | 459 | 1 |
| 188 | | | 246 | | 2.23 | 460 | 1 |

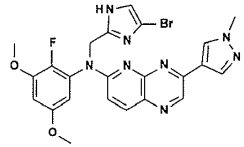
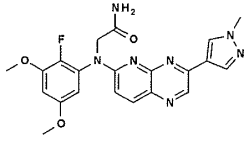
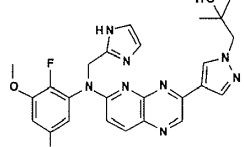
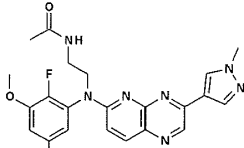
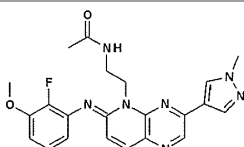
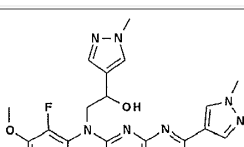
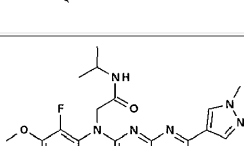
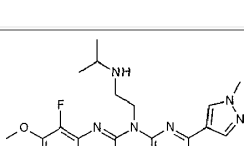
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 190 |  | | 160, goma | | 2.19 | 447 | 1 |
| 190a |  | | | 245 | 2.33 | 458 | 1 |
| 194 |  | | 102 goma | | 2.24 | 522 | 1 |
| 195 |  | | | 197 | 2.44 | 475 | 1 |
| 196 |  | | 162 | | 2.78 | 475 | 1 |
| 197 |  | | | 249 | 1.92 | 445 | 1 |
| 198 |  | | | 232 | 2.60 | 442 | 1 |
| 200 |  | | | 236 | 2.81 | 457 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|-----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 202 | | | | | 2.36 | 440 | 1 |
| 204 | | | | | 2.25 | 488 | 1 |
| 205 | | | | | 2.22 | 488 | 1 |
| 206 | | | 104, goma | | 2.42 | 519 | 1 |
| 207 | | | 154 | | 2.77 | 511 | 1 |
| 209 | | | 140, goma | | 2.38 | 539 | 1 |
| 224 | | | | | | | |
| 211 | | | | 252 | 2.34 | 458 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 213 |  | | | 203 | 2.46 | 404 | 1 |
| 214 |  | | 98, goma | | 2.60 | 453 | 1 |
| 215 |  | | | 222 | 2.31 | 484 | 1 |
| 217 |  | | 240 | | 2.4 | 445 | 1 |
| 218 |  | | 130 | | 2.24 | 522 | 1 |
| 219 |  | | 112 | | 2.47 | 522 | 1 |
| 208 |  | | 124 | 108,123 | 2.59 | 511 | 1 |
| 96 |  | | 192 | | 2.05 | 447 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|-----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 220 | | | | 153 | 2.9 | 533 | 1 |
| 221 | | | | 151 | 2.3 | 480 | 1 |
| 222 | | | - | - | 3.01 | 536 | 2 |
| 223 | | | 124, guml | | 3.01 | 475 | 2 |
| 225 | | | 220 | | 2.43 | 503 | 1 |
| 226 | | | | 245 | 3.02 | 487 | 2 |
| 90 | | | 160 | | 2.41 | 498 | 1 |
| 91 | | | 176 | | 2.41 | 498 | 1 |

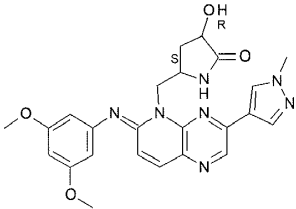
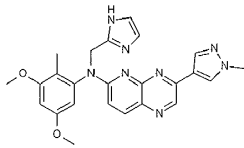
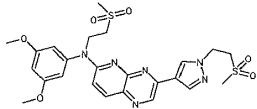
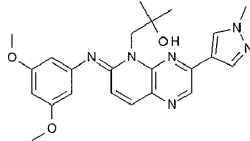
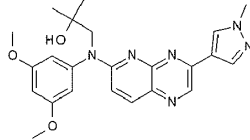
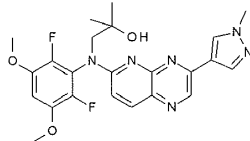
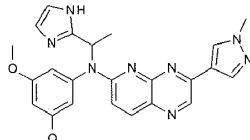
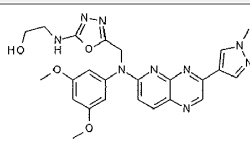
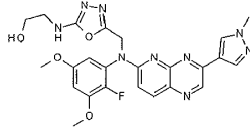
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|-----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 93 | R or S | | 160 | | 2.41 | 498 | 1 |
| 94 | S or R | | 176 goma | | 2.41 | 498 | 1 |
| 227 | | | | 236 | 2.74 | 512 | 2 |
| 230 | | | 258 | | 2.77 | 482 | 2 |
| 232 | | | 147, goma | | 2.11 | 491 | 1 |
| 233 | | | 194 | | 2.17 | 455 | 1 |
| 231 | | | >260 | | 2.43 | 439 | 2 |
| 235 | | | | 193 | 2.29 | 448 | 1 |

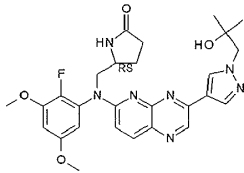
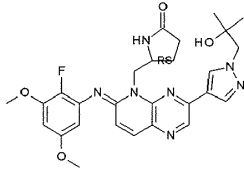
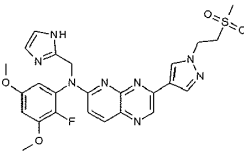
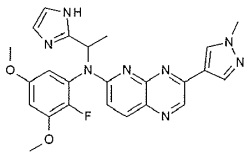
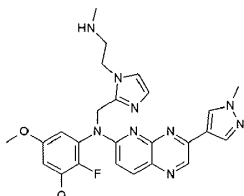
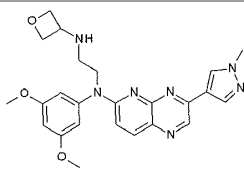
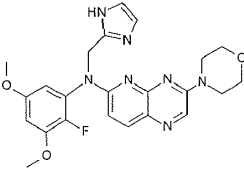
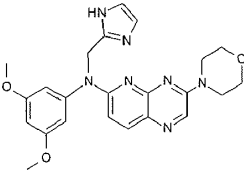
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 238 |  | | 128 | | 2.58 | 539 | 1 |
| 239 |  | | 145 | | 2.15 | 438 | 1 |
| 240 |  | | 180 | | 2.27 | 519 | 1 |
| 242 |  | | | 131 | 2.26 | 466 | 1 |
| 243 |  | | | 195 | 2.47 | 466 | 1 |
| 244 |  | | 101, goma | | 2.26 | 505 | 1 |
| 249 |  | | 208 | | 2.46 | 480 | 1 |
| 37 |  | | 172 | | 2.43 | 466 | 1 |

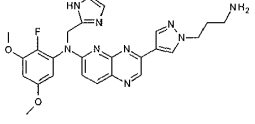
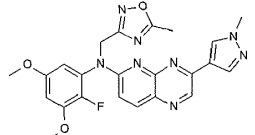
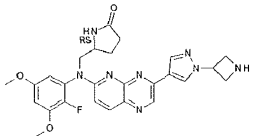
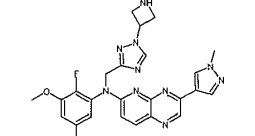
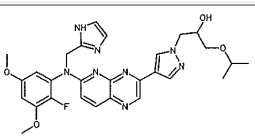
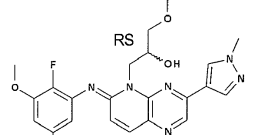
| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 38 | | | 140 | | 2.27 | 438 | 1 |
| 104 | | | 60 goma | | 2.01 | 516 | 1 |
| 284 | | | 252 | | 2.29 | 479 | 1 |
| 245 | | | | 200 | 2.57 | 453 | 1 |
| 246 | | | 114-115 | | 2.78 | 453 | 1 |
| 247 | | | 108 goma | | 2.43 | 522 | 1 |
| 250 | | | 96 goma | | 2.85 | 581 | 1 |
| 251 | | | 247 | | 2.33 | 444 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|---------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 252 | | | 60 goma | | 2.79 | 599 | 1 |
| 253 | | | | 235 | 2.26 | 503 | 1 |
| 255 | | | 199 | | 2.8 | 413 | 1 |
| 254 | | | 210 | | 2.54 | 413 | 1 |
| 257 | | | 205 | | 2.99 | 427 | 1 |
| 256 | | | 207 | | 2.67 | 427 | 1 |
| 258 | | | >260 | | 2.29 | 462 | 1 |
| 259 | | | 154 | | 2.08 | 493 | 1 |
| 261 | | | 180 | | 1.97 | 458 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|--------------------------|--------|----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 262 | | | 100 | | 2.03 | 507 | 1 |
| 266 | | | 180 | | 2.36 | 579 | 1 |
| 267 | | | 195 | | 3.16 | 453 | 1 |
| 268 | | | 212 | | 2.83 | 453 | 1 |
| 269 | | | 160 goma | | 2.14 | 494 | 1 |
| 270 | | | | 216 | 2.31 | 494 | 1 |
| 271 | | | 160 goma | | 2.16 | 476 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 272 |  | | 135 goma | | 2.33 | 476 | 1 |
| 273 |  | | | 133 | 2.41 | 457 | 1 |
| 275 |  | | 172 | | 2.39 | 561 | 1 |
| 277 |  | | 174 | | 2.82 | 435 | 1 |
| 276 |  | | | 217 | 2.65 | 435 | 1 |
| 278 |  | | | 234 | 2.52 | 471 | 1 |
| 280 |  | | | 238 | 2.32 | 457 | 1 |
| 282 |  | | 104 goma | | 2.15 | 504 | 1 |
| 283 |  | | 162 | 145 | 2.12 | 522 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Kofler | DSC | | | |
| 285 |  | | 114 goma | | 2.28 | 536 | 1 |
| 286 |  | | 110 goma | | 2.48 | 536 | 1 |
| 264 |  | | 126 goma | | 2.22 | 553 | 1 |
| 287 |  | | | 213 | 2.3 | 475 | 1 |
| 289 |  | | 92 goma | | 2.02 | 518 | 1 |
| 290 |  | | 66 goma | | 2.3 | 462 | 1 |
| 291 |  | | | 190 | 2.28 | 466 | 1 |
| 293 |  | | 162 | | 2.31 | 448 | 1 |

| Comp. No. | Estructura del compuesto | Método | MP (°C) | MP (°C) | HPLC Rt (min) | MS M+ (H ⁺) | Método LC/GC/MS | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|---------|---------------|-------------------------|-----------------|---|
| | | | Kofler | DSC | | | | |
| 295 |  | | | 171 | | 1.98 | 504 | 1 |
| 297 |  | | 170 goma | | | 2.53 | 477 | 1 |
| 299 |  | | 133-134 goma | | | 2.05 | 519 | 1 |
| 301 |  | | 126 | | | | | 1 |
| 302 |  | | Gum at 92 | | | 2.41 | 563 | 1 |
| 60 |  | | 114 | | | 2.68 | 469 | 1 |

Parte analítica

LC/GC/RMN

Los datos de LC/GC informados en la Tabla A1 se determinaron de la siguiente manera.

5 Procedimiento general A

La medición LC se realizó utilizando un sistema de Acquity (Waters) de UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40 ° C. El flujo de la columna se llevó a un detector de MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

Además del procedimiento general A: la UPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 BEH Acquityde Waters (híbrido puente de etilsiloxano/silica) (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0,343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio al 95% 7 mM/acetoneitrilo al 5%; fase móvil B: acetoneitrilo

5 al 100%) para ejecutar un gradiente de 84,2% A y 15,8% B (mantener durante 0,49 minutos) a 10,5 % A y 89.5% B en 2.18 minutos, mantener durante 1.94 minutos y regresar a las condiciones iniciales en 0.73 minutos, sostener durante 0.73 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo interesaneo de 0,1 segundos.

Procedimiento general B

10 La medición LC se realizó utilizando un sistema UPLC (Cromatografía líquida de ultra rendimiento) clase H (Waters) que comprende una bomba cuaternario con desgasificador, un automuestreador, un detector de arreglo de diodos (DAD) y columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40 °C. El flujo de la columna se llevó a un detector MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3. kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el SQD2 (espectrómetro de masas cuadrupolar simple de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 2

15 Además del procedimiento general B: UPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters Acquity BEH (híbrido de puente de etilsiloxano/sílica) (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 ml / min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio al 95% 7 mM/acetronitrilo al 5%; fase móvil B: acetronitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente de 84,2% A y 15,8% B (mantener durante 0,49 minutos) a 10,5 % A y 89.5% B en 2.18 minutos, mantener durante 1.94 minutos y regresar a las condiciones iniciales en 0.73 minutos, sostener durante 0.73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0,15 segundos usando un retardo entre escaneos de 0.05 segundos.

DSC:

25 Para un número de compuestos informados en la Tabla A1, los puntos de fusión (m.p) se determinaron con un DSC1 Stare System (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 350°C. Los valores son valores pico".

OR:

La rotación óptica (OR) se midió con un polarímetro 341 Perken Elmer.

30 La luz polarizada se pasó a través de una muestra con una longitud de trayectoria de 1 decímetro y una concentración de muestra de 0,250 a 0,500 gramos por 100 mililitros.

$$[\alpha]_d^T : (\text{rotación roja} \times 100) / (1.000 \text{ dm} \times \text{concentración}).$$

^d es línea D de sodio (589 nanómetros).

T es la temperatura (°C).

- Co. 33: $[\alpha]_d$: -10.78 ° (c 0.306 p/v %, DMF, 20 °C)
- 35 • Co. 34 : $[\alpha]_d$: +8.86 ° (c 0.271 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 52 $[\alpha]_d$: +48.03 ° (589 nm, c 0.279 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 53: $[\alpha]_d$: -18.15 ° (589 nm, c 0.336 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 49: $[\alpha]_d$: -117.78 ° (589 nm, c 0.343 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 48: $[\alpha]_d$: -27.31 ° (589 nm, c 0.3735 p/v %, DMF, 20 °C)
- 40 • Co. 47: $[\alpha]_d$: +82.72 ° (589 nm, c 0.272 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 46: $[\alpha]_d$: -46.92 ° (589 nm, c 0.3325 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co.45: $[\alpha]_d$: +16.12 ° (589 nm, c 0.3785 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 192: $[\alpha]_d$: +26.85 ° (589 nm, c 0.406 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 193: $[\alpha]_d$: -84.89 ° (589 nm, c 0.2945 p/v %, DMF, 20 °C)

- Co. 59: $[\alpha]_d$: precisión a bajo
- Co. 58: $[\alpha]_d$: precisión a bajo
- Co. 54: $[\alpha]_d$: +108.08 ° (589 nm, c 0.198 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 62: $[\alpha]_d$: -31,87 ° (589 nm, c 0,251 p/v %, DMF, 20 °C)
- 5 • Co. 63: $[\alpha]_d$: +31 ° (589 nm, c 0,2645 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 78: $[\alpha]_d$: precisión a bajo
- Co. 79: $[\alpha]_d$: precisión a bajo
- Co. 87: $[\alpha]_d$: +67.18 ° (589 nm, c 0.262 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 88: $[\alpha]_d$: -23.68 ° (589 nm, c 0.228 p/v %, DMF, 20 °C)
- 10 • Co. 89: $[\alpha]_d$: +67.88 ° (589 nm, c 0.33 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 92: $[\alpha]_d$: -68.09 ° (589 nm, c 0.3525 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 97: $[\alpha]_d$: +18.15 ° (589 nm, c 0.303 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 123: $[\alpha]_d$: -30.89 ° (589 nm, c 0.3075 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 124 $[\alpha]_d$: +23.82 ° (589 nm, c 0.319 p/v %, DMF, 20 °C)
- 15 • Co. 158: $[\alpha]_d$: +23.58 ° (589 nm, c 0.335 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 159 $[\alpha]_d$: -158.03 ° (589 nm, c 0.274 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 160: $[\alpha]_d$: -24.04 ° (589 nm, c 0.312 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 161: $[\alpha]_d$: +147.79 ° (589 nm, c 0.272 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 218: $[\alpha]_d$: -137.19 ° (589 nm, c 0.199 p/v %, DMF, 20 °C)
- 20 • Co. 90: $[\alpha]_d$: -20.09 ° (589 nm, c 0.3185 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 91: $[\alpha]_d$: -34.93 ° (589 nm, c 0.292 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 93: $[\alpha]_d$: +20.07 ° (589 nm, c 0.294 p/v %, DMF, 20 °C)
- Co. 94: $[\alpha]_d$: +36.67 ° (589 nm, c 0.3 p/v %, DMF, 20 °C)

Datos de RMN

- 25 Los experimentos de RMN a continuación se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance 500 y un Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, usando bloqueo de deuterio interno y equipado con sonda de triple resonancia reversa (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI) para 500MHz y con cabezal de sonda de doble resonancia (^1H , ^{13}C , SEI) para 400MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm).

Compuesto 3

- 30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (br.s, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.68 (br.s, 1H), 3.94-4.13 (m, 11H), 2.77 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.29 (s, 3H).

Compuesto 1

- 35 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 2H), 6.55 (t, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.82 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.69 (spt, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (br.s, 1H), 0.95 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 6H).

Compuesto 2

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.53-6.92 (m, 3H), 4.10 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.69 (spt, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1H), 1.62

ES 2 688 868 T3

(br.s, 1H), 0.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

Compuesto 23

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (br.s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.80 - 7.16 (m, 3H), 6.77 (dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.27 (br.s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Compuesto 24

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (br.s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.52 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H).

Compuesto 52

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.82 (br. s., 2H), 6.65 - 6.78 (m, 1H), 3.72 - 4.12 (m, 12H), 2.05 - 2.27 (m, 3H), 1.80 (br. s., 1H)

Compuesto 53

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.58, 10.09$ Hz, 1H), 6.37 - 6.43 (m, 1H), 6.06 - 6.13 (m, 1H), 4.70 (dd, $J = 6.9, 12.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 6.9, 12.6$ Hz, 1H), 4.14 - 4.23 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 1.95 - 2.15 (m, 3H)

Compuesto 47

20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.60 - 4.77 (m, 2H), 4.13 - 4.24 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 1.97 - 2.14 (m, 3H)

Compuesto 46

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 - 6.91 (m, 2H), 6.66 - 6.78 (m, 1H), 3.74 - 4.16 (m, 12H), 2.05 - 2.26 (m, 3H), 1.80 (br. s., 1H)

Compuesto 55

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.50 - 4.61 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.34 - 3.42 (m, 4H), 2.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.92 - 2.02 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 2H)

Compuesto 86

30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.84 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.82 - 7.03 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 5.36 (br. s., 2H), 3.82 - 3.97 (m, 6H), 3.72 (s, 3H)

Compuesto 95

35 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (br. s., 1H), 9.67 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.71 - 6.90 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.22 - 6.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)

Compuesto 111

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 6.59 - 6.93 (m, 3H), 4.03 - 4.57 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)

Compuesto 221

40 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 2.8, 6.6$ Hz, 1H), 6.71 - 6.77 (m, 2H), 4.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.06 (br. s., 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 - 3.91 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (br. s., 2H), 2.54 - 2.67 (m, 1H)

Compuesto 242

45 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (t, $J = 5.52$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.14$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 3.0, 6.8$ Hz, 1H), 6.73 - 6.80 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 3.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)

Parte farmacológica

Ensayos biológicos A

FGFR1 (ensayo enzimático)

5 En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó FGFR1 (h) (25 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100, 500 nM de Btn-Flt3 y ATP 5 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

FGFR2 (ensayo enzimático)

15 En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó FGFR2 (h) (150 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.01 mM, Triton-X-100, Btn-Flt3 500 nM y ATP 0.4 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió posteriormente la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

FGFR3 (ensayo enzimático)

25 En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó FGFR3 (h) (40 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01%, Btn-Flt3 500 nM y ATP 25 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

FGFR4 (ensayo enzimático)

35 En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó FGFR4 (h) (60 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 0.01%, 500 nM de Btn-Flt3 y 5 μ M de ATP en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

KDR (VEGFR2) (ensayo enzimático)

45 En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó KDR (h) (150 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01%, 500 nM de Btn-Flt3 y ATP 3 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti PTyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Ba/F3-FGFR1 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

55 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 50 μ L de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/mL) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C

y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

- 5 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.

Ba/F3-FGFR3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

- 10 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg/ml) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.

Ba/F3-KDR (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

- 20 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nL de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg/ml) pozo de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.

- 30 Ba/F3-Flt3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

- En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nL de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg/ml) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-Flt3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

- 40 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.

Ba/F3-FGFR4 (ensayo de proliferación celular)

- 45 En una placa de 384 pozos, se asperjaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 50 µl de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg / ml) que contiene 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR4. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

- 50 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A2.

Tabla A2 (Si los datos se generaron varias veces para un compuesto o se probaron diferentes lotes, se informaron los valores promedio)

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3- FGFR1 (MIN IL3) | BAF3- FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR3 (MIN IL3) | BAF3- FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3- KDR (MIN IL3) | BAF3- KDR (PLUS IL3) | BAF3- FLT3 (MIN IL3) | BAF3- FLT3 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 7 | 8.5 | 8.4 | 8.8 | 8.2 | 6.7 | 7.0 | <5 | 7.1 | <5 | 5.1 | <5 | <5 | <5 | 6.53 |
| 9 | 8.25 | 7.9 | 7.8 | 7.6 | 7.3 | 7.4 | <5 | ~7.2 | <5 | 5.95 | <5 | <5 | <5 | 6.79 |
| 16 | 8.0 | 7.8 | 7.6 | 7.6 | 7.0 | 8.0 | <5 | 7.8 | <5 | 6.2 | <5 | 5.18 | <5 | 7.7 |
| 5 | 8.8 | 8.4 | 8.8 | 8.2 | 7.1 | 8.7 | 5.2 | 8.3 | <5 | 6.35 | <5 | 5.66 | <5 | ~8.21 |
| 10 | 7.8 | 7.45 | 7.2 | 7.0 | 7.5 | 8.1 | <5 | 7.85 | <5 | 6.2 | <5 | 5.12 | <5 | 7.57 |
| 25 | 8.1 | 7.85 | 8.6 | 8.45 | 7.1 | 8.8 | 5.2 | 8.5 | <5 | 6.7 | | | | ~8.23 |
| 11 | 7.3 | 7.3 | 8.15 | 7.7 | 6.4 | 7.4 | <5 | 7.2 | <5 | 6.3 | | | | ~7.02 |
| 26 | 7.3 | 7.2 | 7.4 | 7.2 | 6.3 | 6.8 | <5 | ~5.55 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 |
| 20 | 7.6 | 6.9 | 8.8 | 8.4 | 6.5 | 8.35 | <5 | 8.15 | <5 | 6.53 | <5 | 5.23 | <5 | 7.63 |
| 17 | 9.6 | 8.9 | 9.4 | 9.3 | 8.4 | 8.7 | <5 | 8.6 | <5 | 6.8 | | | | |
| 6 | 9.0 | 8.3 | 8.5 | 8.3 | 7.3 | 8.0 | <5 | 7.6 | <5 | 5.7 | | | | |
| 12 | 8.8 | 8.4 | 8.6 | 7.9 | 7.4 | 7.3 | <5 | 7.1 | <5 | 5.5 | | | | 6.26 |
| 8 | 8.9 | 8.2 | 8.7 | 8.5 | 6.9 | 7.6 | <5 | 7.6 | <5 | 5.3 | | | | 6.66 |
| 18 | 8.7 | 8.4 | 9.0 | 8.5 | 7.3 | 7.4 | <5 | 7.3 | <5 | 5.5 | | | | ~6.64 |
| 21 | 8.7 | 8.4 | 9.1 | 8.3 | 7.2 | 7.3 | <5 | 7.3 | <5 | 5.6 | | | | 6.69 |

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 1 | 8.3 | 7.6 | 8.3 | 7.6 | 6.6 | 8.5 | <5 | 8.1 | <5 | 5.6 | | | | ~7.06 |
| 2 | 8.7 | 8.3 | 8.5 | 8.1 | 7.1 | 8.3 | <5 | 8.0 | <5 | 6.2 | | | | 7.64 |
| 19 | 9.4 | 8.9 | 9.5 | 9.4 | 8.3 | 8.0 | <5 | 8.0 | <5 | 6.4 | | | | |
| 4 | 8.9 | 8.4 | 8.5 | 8.1 | 7.2 | 7.3 | <5 | 6.9 | <5 | 5.4 | | | | |
| 3 | 8.87 | 8.51 | 8.59 | 8.19 | 7.66 | 8.38 | <5 | ~8.04 | <5 | 6.48 | <5 | | | 7.37 |
| 24 | 9.26 | 8.95 | 9.22 | 9.13 | 7.97 | 8.46 | <5 | 8.20 | <5 | 6.22 | <5 | | | 7.77 |
| 24- Sal de ácido clorhídrico | 9.11 | 8.85 | 8.99 | 8.92 | 8.14 | 8.16 | <5 | 7.96 | <5 | 5.92 | <5 | | | 7.77 |
| 24- Sal de fosfato | 9.15 | 8.91 | 9.08 | 8.99 | 7.84 | 8.42 | <5 | 7.74 | <5 | 6.05 | <5 | | | 7.47 |
| 24- Sal de sulfato | 9.26 | 8.89 | ~9.04 | 9.12 | 7.88 | 8.29 | <5 | ~8.15 | <5 | 6.15 | <5 | | | 7.57 |
| 24- Sal de DL-tartrato | 9.45 | 8.88 | 9.13 | 8.95 | 7.93 | 8.47 | <5 | 8.21 | <5 | 6.30 | <5 | | | 7.62 |
| 24- Sal de fumarato | 9.20 | 8.90 | 9.07 | 8.92 | 7.93 | 8.46 | <5 | ~8.61 | <5 | 6.38 | <5 | | | 7.85 |
| 23 | 9.13 | 8.84 | 8.97 | 9.00 | 8.15 | 8.85 | <5 | ~8.40 | <5 | 6.74 | <5 | | | 8.02 |
| 23- Sal de ácido clorhídrico | 9.36 | 8.85 | 9.11 | 9.07 | 8.17 | 8.81 | <5 | ~8.58 | <5 | 6.68 | <5 | | | 7.98 |

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 23- Sal de fosfato | 9.33 | 8.72 | 8.96 | 9.01 | 8.10 | <5 | ~8.64 | <5 | 7.03 | <5 | | | 8.15 |
| 23- Sal de sulfato | 9.23 | 8.68 | 8.95 | 8.90 | 8.10 | <5 | ~8.64 | <5 | 6.51 | <5 | | | 7.88 |
| 23- Sal de fumarato | 9.32 | 8.82 | ~9.05 | 9.10 | 8.29 | <5 | ~8.67 | <5 | 6.67 | <5 | | | 7.94 |
| 23- Sal de lactato | 9.30 | 8.86 | 9.02 | 8.96 | 8.18 | <5 | ~8.14 | <5 | 6.83 | <5 | | | 8.13 |
| 27 | 7.72 | 8.18 | 8.41 | 7.95 | 6.30 | <5 | ~6.54 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | 6.09 |
| 29 | 9.17 | 8.68 | 9.04 | 8.82 | 7.77 | <5 | ~7.57 | <5 | 5.77 | <5 | <5 | <5 | 7.18 |
| 30 | 8.82 | 8.33 | 8.66 | 8.58 | 7.19 | <5 | 7.80 | <5 | 5.69 | <5 | <5 | <5 | 7.35 |
| 31 | 9.35 | 8.67 | 9.05 | 9.03 | 7.93 | <5 | 8.05 | <5 | 6.05 | <5 | <5 | <5 | 7.55 |
| 33 | 9.06 | 8.69 | 9.15 | 8.85 | 7.12 | <5 | ~7.64 | <5 | 5.26 | <5 | | | ~7.03 |
| 34 | 8.45 | 8.34 | 8.87 | 8.15 | 6.48 | <5 | 6.97 | <5 | <5 | <5 | | | 6.64 |
| 36 | 8.81 | 8.40 | 8.77 | 8.83 | 7.56 | <5 | ~7.57 | <5 | 5.67 | <5 | <5 | <5 | 7.30 |
| 37 | 8.79 | 8.35 | 8.06 | 7.81 | 7.34 | <5 | ~7.65 | <5 | 6.11 | <5 | <5 | <5 | 6.78 |
| 38 | 8.61 | 8.34 | 8.31 | 7.75 | 7.13 | <5 | 6.27 | <5 | 5.13 | <5 | <5 | <5 | 5.74 |
| 39 | 8.66 | 8.27 | 8.40 | 7.96 | 7.33 | <5 | ~7.61 | <5 | ~6.19 | <5 | <5 | <5 | 6.73 |

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3- FGFR1 (MIN IL3) | BAF3- FGFR3 (MIN IL3) | BAF3- FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3- KDR (MIN IL3) | BAF3- KDR (PLUS IL3) | BAF3- FLT3 (MIN IL3) | BAF3- FLT3 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 40 | 9.14 | 8.83 | 9.19 | 8.74 | 7.76 | 7.80 | 7.84 | <5 | 6.00 | <5 | | | 7.04 |
| 41 | 9.44 | 8.88 | 9.23 | 9.12 | 8.27 | 7.99 | 8.08 | <5 | 6.70 | <5 | | | 7.47 |
| 42 | 8.86 | 8.69 | 8.67 | 8.52 | 8.05 | 8.57 | ~8.3 | <5 | 6.89 | <5 | | | 7.35 |
| 44 | 6.31 | 6.66 | ~6.1 | 5.55 | <6 | 5.12 | <5 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 193 | 9.26 | 9.10 | 9.38 | 9.02 | 8.14 | 8.01 | ~8.06 | <5 | 6.28 | <5 | | | 7.00 |
| 192 | 8.94 | 8.60 | 8.81 | 8.68 | 7.86 | 7.73 | 7.78 | <5 | 6.11 | <5 | | | 7.01 |
| 45 | 8.83 | 8.72 | 8.87 | 8.40 | 7.87 | 7.14 | 7.07 | <5 | ~5.96 | <5 | | | 6.59 |
| 46 | 8.74 | 8.61 | 8.82 | 8.41 | 7.38 | 7.33 | 7.42 | <5 | 5.35 | <5 | | | 6.76 |
| 47 | 9.18 | 8.85 | ~9.03 | 8.84 | 7.90 | 7.86 | ~7.76 | <5 | 6.28 | <5 | | | 6.70 |
| 48 | 8.90 | 8.49 | 8.77 | 8.66 | 7.61 | 8.00 | ~7.94 | <5 | 6.03 | <5 | | | 6.89 |
| 49 | 8.49 | 8.71 | 8.79 | 8.20 | 7.22 | 6.78 | ~6.85 | <5 | 5.16 | <5 | | | 6.24 |
| 51 | 9.23 | 8.89 | 9.30 | 9.28 | 8.11 | 8.48 | ~8.03 | <5 | 5.93 | <5 | | | 7.77 |
| 50 | 8.76 | 8.41 | 8.44 | 8.49 | 7.66 | 8.10 | ~8.11 | <5 | 6.23 | <5 | | | 7.66 |
| 53 | 8.92 | 8.79 | 8.96 | 8.48 | 7.91 | 7.47 | 7.54 | <5 | 5.99 | <5 | | | 6.85 |
| 52 | 8.59 | 8.57 | 8.71 | 8.32 | 7.60 | 7.10 | 7.10 | <5 | 5.56 | <5 | | | 6.55 |
| 54 | 8.17 | 8.31 | 8.52 | 7.76 | 7.18 | 6.64 | 6.83 | <5 | 5.39 | <5 | | | 6.05 |

ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 55 | 9.22 | 8.90 | 9.31 | 9.35 | 8.55 | 8.12 | 5.11 | 8.19 | <5 | 7.13 | <5 | | | 7.71 |
| 56 | 9.05 | 8.55 | 8.56 | 8.64 | 8.11 | 7.53 | <5 | 7.87 | <5 | 6.60 | <5 | | | 7.41 |
| 58 | 8.87 | 8.71 | 8.90 | 8.67 | 7.46 | 7.51 | <5 | 7.43 | <5 | 5.97 | <5 | | | 7.09 |
| 59 | ~8.75 | 8.74 | 8.91 | 8.66 | 7.60 | 7.60 | <5 | 7.71 | <5 | 5.73 | <5 | | | 7.19 |
| 61 | 8.65 | 8.38 | 8.40 | 8.39 | 7.78 | 7.56 | <5 | 7.87 | <5 | 6.29 | <5 | | | 7.56 |
| 65 | 7.41 | ~7.95 | 7.46 | ~6.45 | 6.72 | 5.97 | <5 | 6.04 | <5 | 5.06 | <5 | | | 5.21 |
| 68 | 9.24 | 8.80 | 8.79 | 8.70 | 7.80 | 7.86 | <5 | 7.70 | <5 | 6.07 | <5 | | | 7.14 |
| 67 | 9.09 | 8.75 | 8.92 | 8.56 | 7.84 | 8.20 | <5 | 7.83 | <5 | 6.59 | <5 | | | 7.37 |
| 69 | 8.52 | 8.37 | 8.19 | 7.41 | 6.38 | 7.06 | <5 | 6.76 | <5 | 5.13 | <5 | | | 6.11 |
| 70 | 7.40 | 7.63 | 7.41 | 7.03 | 6.27 | 5.75 | <5 | 6.31 | <5 | <5 | <5 | | | 5.69 |
| 71 | 8.97 | 8.81 | 9.11 | 8.79 | 7.72 | 7.49 | <5 | 7.71 | <5 | 6.03 | <5 | | | 7.14 |
| 72 | 8.73 | 8.70 | 8.92 | 8.90 | 7.88 | 7.21 | <5 | ~7.64 | <5 | 5.83 | <5 | | | 7.06 |
| 73 | 8.62 | 8.55 | 8.55 | 7.82 | 7.20 | 7.59 | <5 | 7.46 | <5 | 5.55 | <5 | | | 6.50 |
| 75 | 8.67 | 8.58 | 8.71 | 8.65 | 7.63 | 7.76 | <5 | 7.75 | <5 | 6.16 | <5 | | | 7.33 |
| 77 | 8.57 | 8.50 | 8.75 | 8.52 | 7.54 | 7.37 | <5 | 7.38 | <5 | 5.33 | <5 | | | 6.46 |
| 64 | 9.11 | 8.79 | 9.08 | 9.00 | 8.13 | 8.40 | <5 | 8.12 | <5 | 6.31 | <5 | | | 7.52 |

ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 80 | 8.87 | 8.58 | 8.74 | 8.81 | 7.99 | 7.76 | <5 | 8.08 | <5 | 5.79 | <5 | | | 7.36 |
| 82 | 7.93 | 7.97 | 7.85 | 6.74 | 6.31 | 6.67 | <5 | ~6.61 | <5 | <5 | <5 | | | 5.43 |
| 81 | 8.23 | 8.04 | 8.09 | 7.15 | 6.71 | 7.04 | <5 | 6.67 | <5 | 5.36 | <5 | | | 5.76 |
| 76 | 6.52 | 6.33 | 6.98 | 6.67 | <6 | 5.55 | <5 | 5.64 | <5 | <5 | <5 | | | 5.20 |
| 63 | 8.43 | 8.21 | 8.20 | 8.22 | 7.80 | 7.90 | <5 | 7.97 | <5 | 6.58 | <5 | | | 7.49 |
| 62 | 8.39 | 8.11 | 8.26 | 8.48 | 7.49 | 8.06 | <5 | 8.10 | <5 | 6.21 | <5 | | | 7.92 |
| 84 | 6.65 | 6.90 | 6.44 | 5.45 | <6 | 5.15 | <5 | ~5.11 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 83 | 7.12 | 7.31 | 6.98 | 6.03 | <6 | 5.36 | <5 | ~5.66 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 85 | 8.99 | 8.69 | 8.67 | 8.65 | 8.17 | 8.28 | <5 | 8.14 | <5 | 6.43 | <5 | | | 7.66 |
| 86 | 8.90 | 8.85 | 9.00 | 8.95 | 8.12 | 7.74 | <5 | ~7.90 | <5 | 6.24 | <5 | | | 7.33 |
| 78 | 8.62 | 8.56 | 8.63 | 8.60 | 7.82 | 7.59 | <5 | 7.70 | <5 | 6.13 | <5 | | | 7.03 |
| 79 | 8.63 | 8.53 | 8.78 | 8.70 | 7.59 | 7.58 | <5 | 7.63 | <5 | 5.73 | <5 | | | 7.28 |
| 87 | 8.39 | 8.22 | 8.34 | 7.41 | 6.93 | 6.84 | <5.04 | ~6.93 | <5 | 5.45 | <5 | | | 5.89 |
| 89 | 7.03 | 7.15 | 7.01 | ~5.95 | 6.47 | 5.18 | <5 | 5.14 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 92 | 7.21 | 7.52 | 7.33 | 6.25 | 6.51 | <5 | <5 | ~5.61 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 95 | 9.38 | 9.02 | 9.35 | 9.27 | 8.56 | 8.83 | 5.13 | ~8.46 | <5.03 | 6.85 | <5 | | | 8.03 |

ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3- FGFR1 (MIN IL3) | BAF3- FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR3 (MIN IL3) | BAF3- FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3- KDR (MIN IL3) | BAF3- KDR (PLUS IL3) | BAF3- FLT3 (MIN IL3) | BAF3- FLT3 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 88 | 7.89 | 8.04 | 8.17 | 7.37 | 6.99 | 6.68 | <5 | 6.57 | <5 | 5.14 | <5 | | | 5.65 |
| 97 | 8.28 | 8.18 | 8.33 | 7.58 | 7.02 | 6.80 | <5 | ~6.83 | <5 | 5.35 | <5 | | | 5.95 |
| 98 | ~8.41 | 8.36 | 8.57 | 8.11 | 7.78 | 7.72 | <5 | 7.65 | <5 | 6.19 | <5 | | | 6.56 |
| 100 | 8.89 | 8.67 | 8.89 | 8.89 | 8.09 | 8.02 | <5 | 7.56 | <5 | 5.41 | <5 | | | 6.99 |
| 103 | 9.47 | 9.13 | 9.38 | 9.13 | 8.27 | 8.31 | <5.07 | ~8.00 | <5 | 6.40 | <5 | | | ~7.43 |
| 104 | 8.59 | 8.49 | 8.51 | 8.46 | 7.58 | 6.70 | <5 | ~6.01 | <5 | 5.10 | <5 | | | 5.74 |
| 106 | 8.73 | 8.67 | 8.83 | 8.33 | 7.60 | 7.86 | <5 | ~7.12 | <5 | 5.59 | <5 | | | ~6.65 |
| 109 | 8.94 | 8.64 | 8.84 | 8.57 | 7.70 | 7.85 | <5 | ~7.65 | <5 | ~6.01 | <5 | | | ~7.05 |
| 111 | 8.94 | 8.70 | 9.00 | 8.80 | 7.51 | 7.79 | <5 | 7.58 | <5 | 5.61 | <5 | | | 7.27 |
| 112 | 8.90 | 8.78 | 9.11 | 8.69 | 7.77 | 7.23 | <5 | ~7.27 | <5 | 5.65 | <5 | | | 6.67 |
| 113 | 8.70 | 8.66 | 8.86 | 8.48 | 7.29 | 7.19 | <5 | 6.72 | <5 | 5.33 | <5 | | | 6.63 |
| 114 | 9.03 | 8.79 | 9.14 | 9.05 | 8.31 | 7.63 | <5 | ~7.66 | <5 | ~7.05 | <5 | | | 7.14 |
| 115 | 9.15 | 8.80 | 9.07 | 9.03 | 8.23 | ~8.17 | <5 | 7.82 | <5 | 6.58 | <5 | | | ~7.59 |
| 118 | 9.12 | 8.88 | 9.23 | 9.11 | 8.19 | 8.00 | <5 | ~8.04 | <5 | 6.60 | <5 | | | ~7.56 |
| 119 | 8.85 | 8.73 | 9.15 | 9.00 | 8.21 | ~7.92 | <5.4 | ~8.07 | <5.4 | ~6.52 | <5.4 | | | 7.28 |
| 120 | 8.38 | 8.52 | 8.73 | 8.49 | 7.72 | 7.27 | <5 | 7.16 | <5 | 6.10 | <5 | | | 6.84 |

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 121 | 8.79 | 8.59 | 9.00 | 8.53 | 7.57 | 7.38 | <5 | 6.88 | <5 | 5.25 | <5 | | | 6.08 |
| 122 | 8.55 | 8.48 | 8.60 | 8.02 | 7.30 | 6.74 | <5 | 6.09 | <5 | <5 | <5 | | | 5.67 |
| 123 | 8.87 | 8.90 | 9.13 | 8.56 | 7.66 | 7.21 | <5 | 7.16 | <5 | 5.53 | <5 | | | 6.62 |
| 124 | 8.51 | 8.56 | 8.81 | 8.37 | 7.22 | ~7.16 | <5 | ~7.16 | <5 | 5.49 | <5 | | | ~6.64 |
| 125 | 9.07 | 9.10 | 9.14 | 8.80 | 8.06 | 7.61 | <5 | ~7.57 | <5 | 6.21 | <5 | | | ~7.15 |
| 128 | 8.88 | 8.81 | 8.98 | 8.89 | 8.10 | 8.10 | <5 | 8.03 | <5 | 6.34 | <5 | | | 7.12 |
| 129 | 8.46 | 8.62 | 8.57 | 8.11 | 7.23 | ~7.15 | <5 | ~7.15 | <5 | 5.33 | <5 | | | 6.36 |
| 131 | 8.67 | 8.58 | 8.53 | 8.13 | 7.72 | 7.62 | <5 | 7.25 | <5 | 5.50 | <5 | | | 6.62 |
| 132 | 8.25 | 8.52 | 8.37 | 7.76 | 7.37 | 6.62 | <5 | ~6.64 | <5 | 5.38 | <5 | | | ~6.13 |
| 133 | 9.00 | 8.91 | 9.14 | 8.80 | 8.23 | 7.30 | <5 | ~7.58 | <5 | 6.39 | <5 | | | 6.73 |
| 134 | 8.06 | 8.51 | 8.42 | 7.93 | 7.45 | 6.43 | <5 | ~6.64 | <5 | 5.20 | <5 | | | 5.99 |
| 135 | 8.93 | 8.75 | 8.83 | 8.90 | 8.06 | 8.82 | <5 | 8.25 | <5 | 6.64 | <5 | | | 8.05 |
| 137 | 8.83 | 8.69 | 8.80 | 8.77 | 7.95 | ~8.11 | <5 | 7.64 | <5 | 6.19 | <5 | | | 7.23 |
| 139 | 8.50 | 8.48 | 8.56 | 8.38 | 7.54 | 7.40 | <5 | 7.38 | <5 | 5.33 | <5 | | | 6.61 |
| 140 | 7.93 | 8.35 | 8.25 | 7.93 | 7.25 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 141 | 9.22 | 9.03 | 9.34 | 9.22 | 7.92 | 8.27 | <5 | ~8.13 | <5 | 5.87 | <5 | | | 7.40 |

ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3- FGFR1 (MIN IL3) | BAF3- FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR3 (MIN IL3) | BAF3- FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3- KDR (MIN IL3) | BAF3- KDR (PLUS IL3) | BAF3- FLT3 (MIN IL3) | BAF3- FLT3 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 142 | 7.79 | 8.10 | 8.24 | 7.52 | 7.13 | 5.49 | <5 | <5 | 5.30 | <5 | <5 | | | 5.10 |
| 143 | 8.90 | 8.82 | 9.12 | 8.99 | 8.30 | 5.48 | <5 | <5 | 5.42 | <5 | <5 | | | 5.29 |
| 144 | 8.41 | 8.55 | 8.76 | 8.28 | 7.64 | 6.44 | <5 | <5 | 6.33 | 5.19 | <5 | | | 6.13 |
| 145 | 8.49 | 8.42 | 8.33 | 7.98 | 7.59 | 7.26 | <5 | <5 | 7.04 | 5.63 | <5 | | | 6.61 |
| 146 | 8.17 | 8.33 | 8.31 | 7.75 | 7.38 | 6.87 | <5 | <5 | ~7.14 | 5.28 | <5 | | | ~6.58 |
| 147 | 8.82 | 8.69 | 8.79 | 8.49 | 8.25 | 7.28 | <5 | <5 | 7.23 | 6.17 | <5 | | | 6.85 |
| 148 | 8.77 | 8.72 | 8.90 | 8.79 | 8.30 | 7.58 | <5 | <5 | 7.21 | 6.26 | <5 | | | 7.21 |
| 149 | 8.61 | 8.51 | 8.58 | 8.29 | 7.81 | 7.45 | <5 | <5 | ~7.66 | 5.89 | <5 | | | 7.12 |
| 150 | 8.42 | 8.60 | 8.45 | 7.83 | 7.51 | 6.80 | <5 | <5 | ~7.06 | 5.34 | <5 | | | 6.18 |
| 151 | 7.41 | 7.82 | 7.97 | 7.04 | 6.90 | 5.56 | <5 | <5 | 5.72 | <5 | <5 | | | 5.49 |
| 152 | 8.97 | 8.83 | 8.94 | 8.85 | 7.82 | 7.96 | <5 | <5 | 8.08 | 5.56 | <5 | | | 7.46 |
| 154 | 9.18 | 8.98 | 9.17 | 9.11 | 8.79 | 7.71 | <5 | <5 | 7.59 | 6.43 | <5 | | | ~7.6 |
| 155 | 9.26 | 8.92 | 9.39 | 9.49 | 8.61 | 8.13 | <5 | <5 | 8.07 | 6.88 | <5 | | | 8.09 |
| 156 | 8.53 | 8.57 | 8.72 | 8.16 | 7.53 | 7.17 | <5 | <5 | 7.27 | 5.52 | <5 | | | 6.68 |
| 157 | 7.98 | 8.20 | 8.25 | 7.58 | 7.33 | 6.17 | <5 | <5 | ~6.66 | 5.30 | <5 | | | 6.08 |
| 158 | 8.76 | 8.73 | 8.89 | 8.60 | 8.18 | 7.18 | <5 | <5 | 7.20 | 6.16 | <5 | | | 6.78 |

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3- FGFR1 (MIN IL3) | BAF3- FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR3 (MIN IL3) | BAF3- FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3- KDR (MIN IL3) | BAF3- KDR (PLUS IL3) | BAF3- FLT3 (MIN IL3) | BAF3- FLT3 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 159 | 8.07 | 8.18 | 8.23 | 7.69 | 7.08 | 6.65 | <5 | 6.30 | <5 | 5.17 | <5 | | | 6.20 |
| 160 | 8.93 | 8.74 | 8.97 | ~8.47 | 8.14 | 7.58 | <5 | 7.20 | <5 | 5.89 | <5 | | | 6.99 |
| 161 | 7.70 | 8.00 | 8.16 | 7.43 | 6.90 | 6.26 | <5 | 6.08 | <5 | <5 | <5 | | | 5.78 |
| 162 | 8.93 | 8.66 | 8.85 | 8.59 | 8.05 | 7.88 | <5 | 7.95 | <5 | 6.61 | <5 | | | ~7.56 |
| 163 | 9.01 | 8.72 | 8.58 | 8.49 | 8.07 | 7.82 | <5 | 7.34 | <5 | 6.21 | <5 | | | 7.32 |
| 164 | 8.99 | 8.74 | 9.03 | 9.01 | 8.47 | 8.01 | <5 | 7.89 | <5 | 6.86 | <5 | | | ~7.66 |
| 165 | 8.94 | 8.62 | 8.95 | 8.69 | 8.20 | 7.38 | <5 | 7.32 | <5 | 6.30 | <5 | | | 7.13 |
| 166 | 8.25 | 8.50 | 8.58 | 8.03 | 7.26 | 6.72 | <5 | 6.65 | <5 | 5.07 | <5 | | | 6.24 |
| 167 | 8.73 | 8.66 | 8.68 | 8.38 | 7.79 | 6.74 | <5 | 6.72 | <5 | 5.63 | <5 | | | 6.31 |
| 168 | 8.77 | 8.69 | 8.50 | 8.34 | 7.80 | 7.48 | <5 | 6.76 | <5 | 5.57 | <5 | | | 6.72 |
| 169 | ~9.03 | 8.79 | 8.99 | 9.01 | 8.37 | 7.68 | <5 | 7.44 | <5 | 6.40 | <5 | | | 7.20 |
| 170 | 8.63 | 8.67 | 8.66 | 8.31 | 7.87 | 6.92 | <5 | 6.78 | <5 | 5.56 | <5 | | | 6.49 |
| 173 | ~9.01 | 8.96 | 9.36 | 9.14 | 8.05 | 8.00 | <5 | ~8.04 | <5 | 5.78 | <5 | | | 7.61 |
| 174 | ~7.4 | 8.16 | 7.44 | 7.11 | 7.05 | 5.68 | <5 | 5.57 | <5 | <5 | <5 | | | 5.45 |
| 248 | 8.29 | 8.44 | 8.74 | 8.09 | 7.70 | 6.70 | <5 | 6.67 | <5 | 5.76 | <5 | | | 6.25 |
| 175 | 8.39 | 8.72 | 8.70 | 8.32 | 6.66 | 6.87 | <5 | 6.86 | <5 | <5 | <5 | | | 6.75 |

ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 177 | 8.75 | 8.79 | 8.97 | 8.61 | 7.98 | 7.22 | <5 | 7.10 | <5 | 5.67 | <5 | | | 6.79 |
| 178 | 7.95 | 8.13 | 8.45 | 7.71 | 7.21 | 6.20 | <5 | 6.29 | <5 | <5 | <5 | | | 5.83 |
| 179 | 8.53 | 8.59 | 8.90 | 8.46 | 7.91 | <5.52 | <5.52 | <5.52 | <5.52 | <5.52 | <5.52 | | | <5.52 |
| 180 | 8.96 | 8.79 | 8.97 | 8.78 | 8.02 | 7.43 | <5 | 7.36 | <5 | 5.58 | <5 | | | 7.10 |
| 181 | 8.82 | 8.66 | 8.81 | 8.98 | 8.17 | 7.76 | <5 | 8.05 | <5 | 5.97 | <5 | | | 7.55 |
| 182 | 8.77 | 8.69 | 8.94 | 8.63 | 7.19 | 7.60 | <5 | ~7.76 | <5 | 5.48 | <5 | | | 7.17 |
| 184 | 9.01 | 8.66 | 8.87 | 8.93 | 8.32 | ~8.34 | <5 | ~8.15 | <5 | 6.71 | <5 | | | 8.03 |
| 185 | 9.07 | 8.82 | 9.04 | 9.01 | 7.75 | 7.59 | <5 | 7.64 | <5 | 5.51 | <5 | | | 7.39 |
| 171 | 8.45 | 8.59 | 8.81 | 8.43 | ~7.84 | 7.10 | <5 | 7.28 | <5 | 5.63 | <5 | | | 6.55 |
| 172 | 8.43 | 8.35 | 8.52 | ~7.8 | 7.34 | 6.54 | <5 | ~7.06 | <5 | 5.35 | <5 | | | 6.33 |
| 186 | 8.61 | 8.59 | 8.57 | 7.92 | 7.34 | 7.03 | <5 | ~7.11 | <5 | 5.20 | <5 | | | 6.36 |
| 188 | 8.78 | 8.87 | 9.03 | 8.79 | 7.47 | 6.78 | <5 | ~7.15 | <5 | 5.63 | <5 | | | 6.62 |
| 190 | 9.21 | 8.89 | 8.91 | 8.95 | 8.10 | 8.19 | <5 | ~8.15 | <5 | 6.46 | <5 | | | 8.08 |
| 190a | 8.99 | 8.69 | 8.70 | 8.53 | 7.54 | 7.94 | <5 | 7.72 | <5 | 5.82 | <5 | | | 7.11 |
| 194 | 7.95 | 7.92 | 8.07 | 7.35 | 6.90 | 6.30 | <5 | 6.16 | <5 | 5.18 | <5 | | | 5.50 |
| 195 | 9.23 | 8.69 | 9.06 | 9.06 | 7.94 | 8.08 | <5 | 8.09 | <5 | 5.79 | <5 | | | 7.33 |

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3- FGFR1 (MIN IL3) | BAF3- FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR3 (MIN IL3) | BAF3- FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3- KDR (MIN IL3) | BAF3- KDR (PLUS IL3) | BAF3- FLT3 (MIN IL3) | BAF3- FLT3 (PLUS IL3) | BAF3- FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 196 | 9.39 | 8.67 | 9.04 | ~9.05 | 8.40 | 8.95 | <5 | <5 | ~8.66 | 7.41 | <5 | | | ~8.62 |
| 197 | 7.65 | 7.95 | 7.84 | 7.46 | 6.84 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 198 | 9.51 | 8.97 | 9.19 | 9.18 | 8.34 | 8.48 | <5 | <5 | ~8.15 | 6.68 | <5 | | | 8.05 |
| 200 | 9.27 | 8.77 | 8.84 | 8.83 | ~8.02 | 8.37 | <5 | <5 | ~8.13 | 5.99 | <5 | | | 7.33 |
| 202 | 8.95 | 8.76 | 8.79 | 8.55 | 7.21 | 7.47 | <5 | <5 | ~7.67 | 5.24 | <5 | | | 6.81 |
| 204 | 7.95 | 7.96 | 7.82 | 7.22 | 6.52 | 6.15 | <5 | <5 | 6.09 | <5 | <5 | | | 5.49 |
| 205 | 8.41 | 8.29 | 7.84 | 7.32 | 7.41 | 6.31 | <5 | <5 | 6.20 | 5.45 | <5 | | | 5.62 |
| 206 | 8.86 | 8.38 | 8.60 | 8.53 | 7.56 | 7.89 | <5 | <5 | ~8.12 | 5.84 | <5 | | | 7.34 |
| 207 | 9.09 | 8.60 | 8.93 | 8.50 | 8.08 | 7.45 | <5 | <5 | ~7.57 | 6.11 | <5 | | | 6.69 |
| 209 | 9.11 | 8.62 | 8.88 | 8.95 | 8.12 | 8.71 | <5 | <5 | 8.25 | 6.57 | <5 | | | 7.92 |
| 211 | 9.00 | ~8.63 | 8.82 | 8.64 | 7.44 | 8.08 | <5 | <5 | ~8.11 | 5.82 | <5 | | | 7.29 |
| 213 | 8.37 | 8.25 | 8.42 | 7.60 | 6.61 | 6.57 | <5 | <5 | ~6.7 | 5.01 | <5 | | | 6.15 |
| 214 | 8.62 | 8.59 | 8.62 | 7.95 | 6.84 | 7.08 | <5 | <5 | ~7.18 | 5.31 | <5 | | | 6.52 |
| 215 | 9.13 | 8.68 | ~8.90 | 8.67 | 7.28 | 8.25 | <5 | <5 | 8.18 | 5.91 | <5 | | | 7.54 |
| 217 | 8.10 | 8.23 | 8.41 | 7.63 | 6.79 | 6.59 | <5 | <5 | ~6.68 | 5.18 | <5 | | | 6.03 |
| 218 | 8.49 | 8.26 | 8.38 | 8.41 | 7.37 | 7.51 | <5 | <5 | ~7.64 | 5.64 | <5 | | | 6.99 |

ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 219 | 9.09 | 8.65 | 8.89 | 8.72 | 8.10 | 7.77 | <5 | 7.66 | <5 | 6.38 | <5 | | | 6.78 |
| 208 | 8.44 | 8.28 | 8.43 | 7.73 | 7.11 | 6.84 | <5 | ~7.15 | <5 | 5.57 | <5 | | | 6.16 |
| 96 | 9.13 | 8.80 | 8.97 | 8.75 | 7.94 | 8.08 | <5 | ~8.09 | <5 | 5.89 | <5 | | | 7.16 |
| 220 | 8.38 | 8.16 | 8.03 | 7.53 | 7.30 | 6.32 | <5 | 5.91 | <5 | 5.22 | <5 | | | 5.83 |
| 221 | 8.82 | 8.51 | 9.05 | 8.18 | ~7.53 | 7.53 | <5 | ~7.67 | <5 | 6.11 | <5 | | | 6.98 |
| 222 | 8.65 | 8.28 | 8.41 | 7.81 | 7.39 | 7.12 | <5 | ~7.19 | <5 | 5.68 | <5 | | | 6.55 |
| 223 | 9.26 | 8.80 | 8.91 | 8.89 | 8.15 | 8.85 | <5 | ~8.58 | <5 | 6.81 | <5 | | | 7.95 |
| 225 | 8.18 | ~8.15 | 8.11 | 7.44 | 6.70 | 6.41 | <5 | 6.29 | <5 | 5.17 | <5 | | | 5.96 |
| 226 | 9.04 | 8.66 | 8.95 | 8.52 | 7.58 | 7.32 | <5 | ~7.54 | <5 | 5.92 | <5 | | | 6.60 |
| 90 | 6.78 | 6.89 | 6.90 | ~6.04 | <6 | 5.04 | <5 | 5.19 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 91 | 6.66 | 6.84 | 6.86 | <6 | 6.13 | 5.13 | <5 | 5.17 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 93 | 7.18 | 7.22 | 7.11 | 6.10 | <6 | 5.59 | <5 | ~5.59 | <5 | <5 | <5 | | | 5.02 |
| 94 | 7.01 | 7.31 | 7.09 | 6.17 | <6 | 5.52 | <5 | ~5.56 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 227 | 9.25 | 8.84 | 9.05 | 8.74 | 7.92 | 7.73 | <5 | 7.63 | <5 | 5.79 | <5 | | | 6.91 |
| 229 | 8.31 | 8.25 | 8.39 | 7.65 | 6.74 | 5.97 | <5 | 6.05 | <5 | <5 | <5 | | | 5.45 |
| 230 | 8.12 | 8.13 | 8.10 | 7.37 | 6.44 | 6.09 | <5 | 6.18 | <5 | 5.04 | <5 | | | 5.73 |

ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 232 | 9.09 | ~8.56 | 8.89 | 8.73 | 7.65 | 7.45 | <5 | <5 | 7.81 | 5.83 | <5 | | | 6.96 |
| 233 | 9.12 | 8.77 | 9.11 | 8.54 | 7.59 | 7.49 | <5 | <5 | 7.40 | 5.90 | <5 | | | 6.91 |
| 231 | 8.32 | 8.20 | 8.40 | 7.75 | 6.70 | 5.27 | <5 | <5 | 5.75 | <5 | <5 | | | 5.02 |
| 284 | 8.80 | 8.67 | 8.98 | 8.26 | 7.20 | 6.37 | <5 | <5 | 6.42 | <5 | <5 | | | 6.01 |
| 235 | 8.78 | 8.59 | 8.92 | 8.69 | 7.10 | 6.93 | <5 | <5 | ~7.63 | 5.62 | <5 | | | 6.84 |
| 238 | 9.32 | 8.67 | 8.93 | 8.95 | 7.95 | ~8.32 | <5 | <5 | ~8.45 | 6.46 | <5 | | | 8.06 |
| 239 | 8.27 | 8.10 | 8.28 | 7.45 | 6.83 | 6.44 | <5 | <5 | 6.51 | 5.27 | <5 | | | 5.87 |
| 240 | 9.04 | 8.59 | 8.74 | 8.72 | 7.81 | 8.57 | <5 | <5 | ~8.52 | 6.89 | <5 | | | 7.87 |
| 242 | 8.93 | 8.53 | 8.73 | 8.65 | 7.55 | 7.35 | <5 | <5 | ~8.11 | 5.49 | <5 | | | 7.22 |
| 243 | 9.01 | 8.79 | 8.88 | 8.71 | 7.82 | 7.85 | <5 | <5 | ~8.13 | 6.00 | <5 | | | 7.14 |
| 244 | 8.23 | 8.30 | 8.39 | 7.79 | 6.89 | 6.76 | <5 | <5 | 6.73 | 5.03 | <5 | | | 6.11 |
| 245 | 8.44 | 8.35 | 8.48 | 7.80 | 7.22 | 6.86 | <5 | <5 | 7.07 | 5.33 | <5 | | | 6.34 |
| 246 | 9.22 | 8.82 | 9.10 | 8.68 | 8.12 | 7.25 | <5 | <5 | 7.53 | 5.83 | <5 | | | 6.71 |
| 247 | 9.22 | 8.63 | 8.88 | 8.74 | 7.92 | 7.51 | <5 | <5 | ~7.7 | 5.63 | <5 | | | 6.87 |
| 249 | 8.41 | 8.32 | 8.12 | 7.48 | 6.65 | 6.70 | <5 | <5 | 6.83 | 5.09 | <5 | | | 6.00 |
| 250 | 8.38 | 8.22 | 8.32 | 8.06 | 6.92 | 6.45 | <5 | <5 | ~7.09 | 5.16 | <5 | | | 6.37 |

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 251 | 8.88 | 8.85 | 9.18 | 8.57 | 7.58 | 6.99 | <5 | ~7.6 | <5 | 5.53 | <5 | | | 6.57 |
| 252 | 8.71 | 8.27 | 8.39 | 8.29 | 7.31 | 7.14 | <5 | 7.42 | <5 | 5.67 | <5 | | | 6.95 |
| 253 | 9.22 | 8.74 | 8.87 | 8.72 | 7.92 | 8.61 | <5 | ~8.63 | <5 | 6.32 | <5 | | | 7.90 |
| 255 | 9.67 | 9.11 | 9.44 | 9.29 | 8.51 | 7.93 | <5 | 8.38 | <5 | 6.22 | <5 | | | 7.34 |
| 254 | 9.33 | 8.98 | 9.36 | 9.00 | 7.85 | 7.67 | <5 | 8.08 | <5 | 5.98 | <5 | | | 7.15 |
| 257 | 9.48 | 8.87 | 9.16 | 9.34 | 8.50 | 8.58 | <5 | ~8.66 | <5 | 6.80 | <5 | | | 7.98 |
| 256 | 9.31 | 8.78 | 9.15 | 8.99 | 8.06 | 8.05 | <5 | 8.16 | <5 | 6.16 | <5 | | | 7.36 |
| 258 | 9.26 | 8.84 | 9.17 | 8.88 | 7.91 | 7.38 | <5 | 7.91 | <5 | 6.02 | <5 | | | 7.03 |
| 259 | 8.68 | 8.54 | 8.34 | 7.55 | 6.51 | 7.33 | <5 | 7.18 | <5 | 5.13 | <5 | | | 6.19 |
| 261 | 8.83 | ~8.55 | 8.72 | 8.22 | 7.99 | 7.61 | <5 | ~7.74 | <5 | 6.01 | <5 | | | 6.77 |
| 262 | 8.14 | 8.14 | 7.76 | 7.26 | 6.62 | 6.51 | <5 | ~6.17 | <5 | 5.06 | <5 | | | 5.63 |
| 266 | 8.84 | 8.65 | 8.77 | 8.37 | 7.46 | 6.29 | <5 | 6.35 | <5 | <5 | <5 | | | 5.78 |
| 267 | 9.01 | 8.37 | 8.62 | 8.83 | 7.90 | 7.98 | <5 | 8.16 | <5 | 6.37 | <5 | | | 7.55 |
| 268 | 9.04 | 8.55 | 8.73 | 8.59 | 7.92 | 7.44 | <5 | 7.74 | <5 | 5.55 | <5 | | | 6.90 |
| 269 | 8.79 | 8.49 | 8.67 | 8.51 | 7.13 | 6.72 | <5 | ~7.1 | <5 | 5.12 | <5 | | | 6.29 |
| 270 | 9.11 | 8.68 | 8.96 | 8.64 | 8.19 | 7.12 | <5 | 7.00 | <5 | 5.56 | <5 | | | 6.40 |

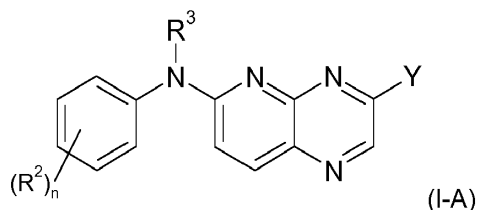
ES 2 688 868 T3

| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 271 | 8.34 | 8.40 | 8.61 | 8.11 | 6.76 | 6.02 | <5 | 6.27 | <5 | <5 | <5 | | | 5.80 |
| 272 | 9.01 | 8.59 | 8.84 | 8.28 | 8.00 | 6.54 | <5 | 6.73 | <5 | 5.68 | <5 | | | 5.97 |
| 273 | 8.94 | 8.42 | 8.50 | 8.55 | 7.69 | 8.44 | <5 | ~8.60 | <5 | 6.44 | <5 | | | 7.60 |
| 275 | 8.23 | 8.46 | 8.47 | 7.92 | 6.85 | 5.64 | <5 | 5.80 | <5 | <5 | <5 | | | 5.13 |
| 277 | 9.06 | 8.68 | 8.97 | 8.33 | 7.82 | 6.91 | <5 | 7.16 | <5 | 5.49 | <5 | | | 6.37 |
| 276 | 7.84 | 8.04 | 8.08 | 7.16 | 6.85 | 6.28 | <5 | 6.41 | <5 | 5.02 | <5 | | | 5.82 |
| 278 | 8.79 | 8.38 | 8.53 | 8.31 | 7.80 | 7.45 | <5 | 7.73 | <5 | 5.92 | <5 | | | 7.11 |
| 280 | 9.07 | 8.69 | 8.73 | 8.63 | 7.50 | 8.64 | <5 | ~8.63 | <5 | 6.03 | <5 | | | 7.97 |
| 282 | 7.48 | 7.72 | 7.59 | 6.98 | 6.18 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 283 | ~8.15 | 8.29 | 8.29 | 7.67 | 6.98 | 5.18 | <5 | 5.26 | <5 | <5 | <5 | | | <5 |
| 285 | 8.63 | 8.39 | 8.56 | 8.14 | 7.45 | 6.38 | <5 | 6.84 | <5 | 5.36 | <5 | | | 6.12 |
| 286 | ~8.81 | 8.69 | 8.87 | 8.41 | 7.96 | 7.07 | <5 | 7.66 | <5 | 6.23 | <5 | | | 6.69 |
| 264 | 9.26 | 8.73 | 8.85 | 8.86 | 8.03 | 7.66 | <5 | 8.09 | <5 | 5.58 | <5 | | | 7.18 |
| 287 | 9.07 | 8.51 | 8.67 | 8.67 | 7.76 | 8.87 | <5 | ~8.54 | <5 | 6.62 | <5 | | | 8.08 |
| 289 | 8.36 | 8.07 | 7.89 | 7.24 | 7.01 | 6.66 | <5 | 6.92 | <5 | 5.28 | <5 | | | 6.07 |
| 290 | 8.45 | 8.35 | 8.35 | 7.89 | 7.26 | 7.09 | <5 | 7.06 | <5 | 5.81 | <5 | | | 6.32 |

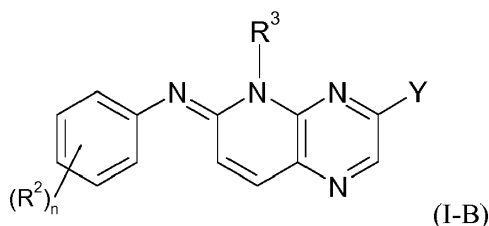
| Co. No. | FGFR 1 | FGFR 2 | FGFR 3 | FGFR 4 | VEGFR 2 (KDR) | BAF3-FGFR1 (MIN IL3) | BAF3-FGFR1 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR3 (MIN IL3) | BAF3-FGFR3 (PLUS IL3) | BAF3-KDR (MIN IL3) | BAF3-KDR (PLUS IL3) | BAF3-FLT3 (MIN IL3) | BAF3-FLT3 (PLUS IL3) | BAF3-FGFR 4 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ | pIC ₅₀ |
| 291 | 9.06 | 8.81 | 8.92 | 8.47 | 7.05 | 8.03 | <5 | 7.73 | <5 | 5.68 | <5 | | | 7.08 |
| 293 | 8.79 | 8.74 | 8.80 | 8.32 | 6.63 | 7.59 | <5 | 7.59 | <5 | 5.31 | <5 | | | 6.82 |
| 295 | 9.25 | 8.76 | 8.89 | 8.62 | 8.03 | 8.47 | <5 | 8.17 | <5 | 6.45 | <5 | | | 7.61 |
| 297 | 9.10 | 8.75 | 8.77 | 8.52 | 7.79 | 7.70 | <5 | 7.69 | <5 | 6.08 | <5 | | | 6.99 |
| 299 | 8.75 | 8.33 | 8.45 | 8.05 | 6.92 | 6.05 | <5 | 5.94 | <5 | <5 | <5 | | | 5.32 |
| 60 | 9.13 | 9.00 | 9.28 | 9.14 | 8.05 | 8.43 | <5 | 8.15 | <5 | 6.58 | <5 | | | 7.76 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I-A) O (I-B):



o



5

incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

10 cada R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ alquilo, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄ alquilo, R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con

15 -NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula:

-O-(C(R¹⁷)₂)_p-O-;

-X-CH=CH-;

o -X-CH=N-; en el que R¹⁷ representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o

20 2 y X representan O o S;

Y representa -CR¹⁸=N-OR¹⁹ o E-D

25 D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;

E representa un enlace;

30 R¹ representa hidrógeno halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(=O)-O- alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)- alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-alquilo C₁₋₆-NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

35 R³ representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente

- 5 sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialqueno C_{1-6} , hidroxialqueno C_{2-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} ,
 10 alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -
 O-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} - $O-C(=O)$ -, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo
 C_{1-6} - $C(=O)$ -, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede
 estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} sustituido
 con alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-$
 $O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alqueno C_{2-6}
 sustituido con R^9 , alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alqueno C_{2-6} sustituido con $-$
 $NR^{10}R^{11}$, alqueno C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido
 con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, $-alquilo C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo
 C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6}
 sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-$
 $S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo
 C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con
- 15 $-NR^{12}-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, R^{13} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(Oalquilo C_{1-6})_2$;
- R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$,
 hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede
 estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -
 $NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-6} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo
 20 C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-$
 $NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-$
 $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} ;
- R^6 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, Heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al
 25 menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, heterociclilo
 monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5
 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de ciano, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} ,
 hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6}
 30 alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - $O-C(=O)$ -, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6}
 sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido
 con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -
 $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o
 alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;
- R^7 y R^8 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} .
- 35 R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12
 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho cicloalquilo C_{3-8} ,
 cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y
 cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente
 40 seleccionado entre $=O$, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} - $O-$
 $C(=O)$ -, alquilo C_{1-4} sustituido con alquilo C_{1-4} - $O-C(=O)$ -, alquilo C_{1-4} - $C(=O)$ -, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada
 alquilo C_{1-4} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} ,
 hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-$
 $C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-$
 $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ haloalquilo
 45 C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , fenilo
 opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , un
 heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
 O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ;
- o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un
 50 heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O
 o S;
- R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}
 sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar
 55 sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)-$
 hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ - hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -
 alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}
 sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-$
 $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo o alquilo
 60 C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

R¹³ representa cicloalquilo C₃₋₈ o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, =O, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono o di(alquilo C₁₋₄)amino;

R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈;

R¹⁹ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-R²⁰; - (CH₂)_r-CN; -(CH₂)_r-CONR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰COR²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰-(CH₂)_s-SO₂-R²¹; -(CH₂)_{r1}-NH-SO₂-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰CO₂R²¹; -(CH₂)_r-SO₂NR²⁰R²¹; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, ciano o amino; en donde dicho alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R²⁰;

R²⁰ y R²¹ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆ -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, o cuando se unen a un átomo de nitrógeno, R²⁰ y R²¹ pueden tomarse juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

n representa independientemente un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

s representa independientemente un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

r representa independientemente un entero igual a 1, 2, 3 o 4;

r₁ representa independientemente un entero igual a 2, 3 o 4;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en donde W es -C(R^{3a}R^{3b})-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde D es pirazolilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R²:

(i) se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ o -C(=O)-NR⁷R⁸; o

(ii) representa alcoxi C₁₋₄ o halógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con

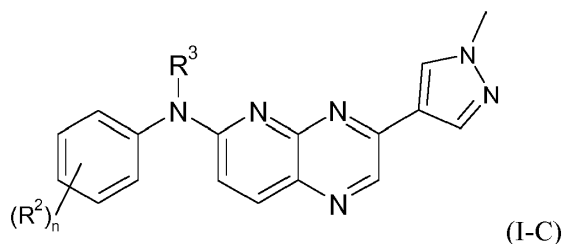
-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ o R¹³

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

- (i) n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O- o halógeno, por ejemplo fluoro; R³ representa hidroxialquilo C₋₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₋₁₋₆, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alcoxi C₁₋₆alquilo C₋₁₋₆ en donde cada alquilo C₋₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₋₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo C₂₋₆; Y representa -E-D en donde E representa un enlace y D representa pirazolilo sustituido con alquilo C₋₁₋₆, R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno; o alquilo C₋₁₋₆; R⁹ representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, como por ejemplo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, en el que los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1; o
- (ii) n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, o -C(=O)-NR⁷R⁸, por ejemplo -C(=O)-NH-CH₃; R³ representa alquilo C₋₁₋₆, por ejemplo metilo o etilo, hidroxialquilo C₋₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₋₁₋₆, cianoalquilo C₋₁₋₆, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₋₁₋₆, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₋₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₋₁₋₆ en donde cada alquilo C₋₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₋₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo C₂₋₆; Y representa -E-D en donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo, o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo un heterociclilo saturado o aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en el que los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1, en particular D representa pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₋₁₋₆, más en particular D representa pirazolilo sustituido con alquilo C₋₁₋₆.

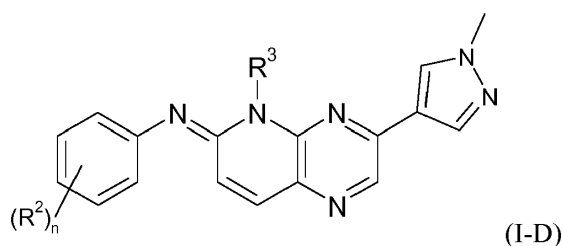
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n representa un entero igual a 2, 3 o 4; y cada R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, o -C(=O)-NR⁷R⁸, por ejemplo -C(=O)-NH-CH₃; R³ representa alquilo C₋₁₋₆, por ejemplo metilo o etilo, hidroxialquilo C₋₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₋₁₋₆, cianoalquilo C₋₁₋₆, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₋₁₋₆, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₋₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₋₁₋₆ en donde cada alquilo C₋₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₋₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo C₂₋₆; Y representa -E-D en donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo, o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo un heterociclilo saturado o aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en el que los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1, en particular D representa pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₋₁₋₆, más en particular D representa pirazolilo sustituido con alquilo C₋₁₋₆, y R¹ representa alquilo C₋₁₋₆, hidroxialquilo C₋₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₋₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₋₁₋₆ en donde cada alquilo C₋₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₋₁₋₆, R⁶, alquilo C₋₁₋₆ sustituido con R⁶; R⁹ representa un heterociclo saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆, en el que los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1; R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno, alquilo C₋₁₋₆, hidroxialquilo C₋₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₋₁₋₆, o R⁶; R⁶ representa un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros, o un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros, o un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros; R⁴ y R⁵ representan hidrógeno; R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₋₁₋₆, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-C) o (I-D)



50

o



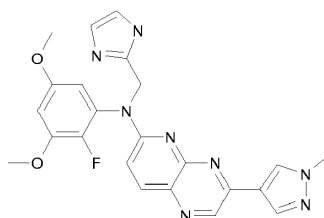
incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isómera de los mismos;

en donde n, R² y R³ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

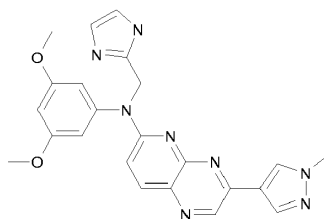
- 5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R² representa alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo CH₃O-) o halógeno (por ejemplo fluoro) o hidroxilo; R³ representa alquilo C₁₋₄ (por ejemplo -CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-) sustituido con R⁹ (por ejemplo en donde R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo no sustituido (por ejemplo imidazol-2-ilo), o triazolilo no sustituido (por ejemplo triazol-3-ilo) o R⁹ representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo 2-pirrolidinonilo (por ejemplo 2-pirrolidinon-5-ilo o 2-pirrolidinon-1-ilo) o 2-oxazolidinonilo (por ejemplo 2-oxazolidinon-5-ilo), en el que los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1) o R³ representa alquilo C₁₋₄ (por ejemplo -CH₂CH₂-) sustituido con -NR¹⁰R¹¹ en donde uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃ o -CH(CH₃)₂ (por ejemplo R³ representa -CH₂CH₂NHCH₃ o -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂), o -C(=O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -C(=O)-CH₃ (por ejemplo R³ representa -CH₂CH₂NH-C(=O)-CH₃), o R⁶ (por ejemplo en donde R⁶ representa un heterociclo saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo oxetanilo) en el que los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1); n es 2, 3, o 4.

- 15 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es



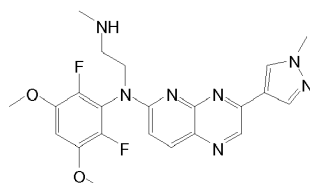
un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- 20 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es



un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es



- 25 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

16. 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo..

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
18. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para
- (i) uso en terapia; o
- 5 (ii) uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una FGFR quinasa; o
- (iii) uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer; o
- (iv) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de hígado; o
- 10 (v) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma de células escamosas orales; o
- (vi) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer
- 15 de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata; o
- (vii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es mieloma múltiple; o
- (viii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es mieloma múltiple positivo para la translocación t(4; 14); o
- (ix) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga; o
- (x) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga con una translocación cromosómica de
- 20 FGFR3; o
- (xi) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga con una mutación puntual de FGFR3; o
- (xii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con un mutante de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4; o
- (xiii) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con un mutante de ganancia de función de
- 25 FGFR2 o FGFR3; o
- (xiv) uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con sobreexpresión de FGFR1.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento de cáncer en donde dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticancerosos.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento de cáncer
- 30 en donde dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticáncer y en donde uno o más agentes anticáncer comprenden un inhibidor de quinasa.
21. Un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y como ingrediente adicional uno o más agentes anticáncer, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que sufren de cáncer.
- 35 22. Un producto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde uno o más agentes anticáncer comprenden un inhibidor de quinasa.