

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 862**

51 Int. Cl.:

C07C 237/22	(2006.01)	A61K 31/4164	(2006.01)
C07C 271/22	(2006.01)	A61K 31/4192	(2006.01)
C07C 271/44	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	A61K 31/435	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)	C07C 311/06	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01)	C07C 311/19	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)	C07C 317/36	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	C07C 335/32	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)	C07D 207/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2011 PCT/US2011/044254**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12009678**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2011 E 11738902 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2593425**

54 Título: **Composiciones terapéuticamente activas y su método de uso**

30 Prioridad:

16.07.2010 US 365072 P

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

20.03.2019

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**POPOVICI-MULLER, JANETA;
SALITURO, FRANCESCO, G.;
SAUNDERS, JEFFREY, O.;
TRAVINS, JEREMY M. y
YAN, SHUNQI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 704 862 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones terapéuticamente activas y su método de uso

Antecedentes de la invención

5 Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como el aceptador de electrones y la otra NADP(+). Se han descrito cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

10 La IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada mediante este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas. Contiene la secuencia señal de direccionamiento peroxisomal PTS-1. La presencia de esta enzima en los peroxisomas sugiere papeles en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, como la conversión de 2,4-dienoil-CoAs en 3-enoil-CoAs, así como en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, a saber: la alfa-hidroxiación del ácido fitánico. La enzima citoplásmica desempeña un papel importante en la producción citoplasmática de NADPH.

15 El gen humano IDH1 codifica una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 humano se pueden encontrar como las entradas NM_005896.2 y NP_005887.2 de GenBank, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 también se describen en, por ejemplo, Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., entregado (DEC-2008) a UniProtKB; Kullmann et al., entregado (JUN-1996) a la base de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y Sjoeblo et al., Science 314:268-274(2006).

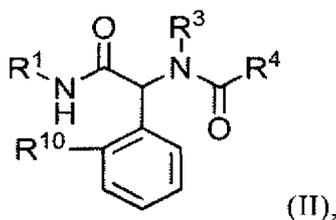
25 La IDH1 no mutante, por ejemplo, de tipo salvaje, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato, reduciendo así NAD+ (NADP+) a NADP (NADPH), por ejemplo, en la reacción directa:



30 Se ha descubierto que las mutaciones de la IDH1 presentes en ciertas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxioglutarato (2HG). Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y progresión del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44). Los compuestos que se pueden utilizar para el tratamiento de cánceres se describen, por ejemplo, en el documento WO 2009/150248 A1. La inhibición de IDH1 mutante y su neoactividad es, por lo tanto, un tratamiento terapéutico potencial para el cáncer. En consecuencia, existe una necesidad continua de inhibidores de mutantes IDH1 que tengan neoactividad alfa-hidroxilo.

Sumario de la invención

35 La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

40 R¹ se selecciona entre ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, 3,3-difluorociclobutilo, 4,4-difluorociclohexilo y biciclo[2.2.1]heptanilo;
 R³ se selecciona entre 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo y tien-2-ilmetilo;
 R⁴ se selecciona entre 1-(metilmetoxicarbonilamino)etilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1-etoxicarbonilpiperidin-2-ilo, 1-etoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 1H-indazol-3-ilmetilo, indolin-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-5-ilmetilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilmetilo, 1-

metoxycarbonilpiperidin-2-ilo, 1-metoxycarbonilpirrolidin-2-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilaminometilo, 2-imino-4-fluoropiridin-1-ilmetilo, 2-metoxifenilaminometilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetilo, 2-metilimidazol-1-ilmetilo, 2-trifluorometil-1H-imidazo-1-ilo, 3-cianofenilaminometilo, 3-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 3-metoxifenilaminometilo, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilaminometilo, 4-(dimetilaminocarbonilo)fenilmetilo, 4,5-dicloroimidazol-1-ilmetilo, 4-cianofenilaminometilo, 4-fluorofenilaminometilo, 4-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 4-hidroxifenilmetilo, 4-metoxycarbonilmorfolin-3-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metoxifenilaminometilo, 4-metilcarboniloxifenilmetilo, 5-fluoropiridin-2-aminometilo, 5-fluoropiridin-2-oximetilo, 6-fluoropiridin-3-ilaminometilo, benzomorfolin-4-ilmetilo, metoxycarbonilaminometilo, metilmetoxycarbonilaminometilo, metilfenil amino metilo, fenilaminometilo, piridin-2-oximetilo, piridin-2-ilaminometilo, piridin-2-iloximetilo, piridin-3-oximetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo y tien-2-ilmetilo y

R¹⁰ se selecciona entre metilo, hidrógeno, flúor, cloro y bromo, donde:

cuando R¹ es ciclopentilo o ciclohexilo y R³ es tien-2-ilmetilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo, 1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo;

cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo o 3-clorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo;

cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es metilo y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo;

cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es fluoro y R³ es 3-metilfenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo;

cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es fluoro y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo;

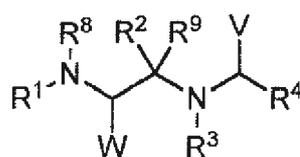
cuando R¹ es ciclohexilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-metilfenilo o 3-clorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo; y

cuando R¹ es ciclohexilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de 1H-benzotriazol-1-ilmetilo.

Además, la presente invención se dirige a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar un cáncer que tiene una mutación R132X IDH1, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, en el que el compuesto es un compuesto de la presente invención.

Además, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describen compuestos para su uso en métodos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1. Los compuestos para su uso en métodos comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



Fórmula 1

V y W son independientemente =O o CF₃;

R¹ se selecciona entre alquilo C₂-C₆, -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₃), carbociclilo, -(alquilen C₁-C₂)-(carbociclilo), arilo, -(alquilen C₁-C₂)-(arilo), -(alquilen C₁-C₂)-(heteroarilo) y -(alquilen C₁-C₂)-(heterociclilo);

R² se selecciona entre alquilo C₄-C₈, carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(alquilen C₁-C₄)-(arilo) y -(alquilen C₁-C₄)-(heteroarilo);

R³ se selecciona entre alquilo C₂-C₆, opcionalmente sustituido con =O u -OH; alqueno C₂-C₆; -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₃); carbociclilo; arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(alquilen C₁-C₂)-(carbociclilo), -(alquilen C₁-C₂)-(arilo), -(alquilen C₁-C₂)-(heterociclilo) y -(alquilen C₁-C₂)-(heteroarilo);

R⁴ se selecciona entre -CF₃, -CH₂-O-CH₃ y -R⁵-R⁶-R⁷, donde:

R⁵ se selecciona entre un enlace; alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado donde una unidad metileno en el alquilo de R⁵ está opcionalmente reemplazada con -O-, -S- o -S(O); y alquino o alqueno C₂-C₃;

R⁶ se selecciona entre un enlace, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-S(O)_{1,2}-, -S(O)_{1,2}-NH- y tetrazolilo;

R⁷ es un carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o R⁸ y R¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclilo de 5 a 12 miembros; y

R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o R⁹ y R² se toman juntos para formar un carbociclilo de 6

a 12 miembros o un heterociclilo de 5 a 12 miembros; o donde cualquier carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 El compuesto de fórmula I inhibe el mutante IDH1, particularmente el mutante IDH1 que tiene neoactividad alfa hidroxilo. Se describe también en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y la disposición de componentes establecidos en la descripción siguiente o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de otras realizaciones y de practicarse o de llevarse a cabo de distintas maneras. Además, la fraseología y terminología usadas en el presente documento son para fines de descripción y no deben considerarse limitativas. El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de los mismos en el presente documento, pretende incluir los elementos enumerados a continuación en el presente documento y equivalentes de los mismos así como elementos adicionales.

15 Definiciones:

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

20 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (*inclusive*) átomos de carbono en él. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por halo e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que se ha reemplazado más de un átomo de hidrógeno por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo.

25 El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-.

30 El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de doble enlace opcionalmente puede ser el punto de unión del sustituyente alquenilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y caracterizada porque tiene uno o más triples enlaces. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace opcionalmente puede ser el punto de unión del sustituyente alquinilo.

35 El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por halo e incluye restos alcoxi en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

40 El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico que no es totalmente aromático, en el que cualquier átomo en el anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. Un carbociclilo puede estar total o parcialmente saturado. Un carbociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en el caso de un biciclo) o hasta dos (en el caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre que al menos un anillo en el carbociclilo sea no aromático. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo capaz de sustitución en un carbociclilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico totalmente aromático. Algunos ejemplos de restos arilo son fenilo, naftilo y antracenilo. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo en un arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

45 El término "cicloalquilo", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico saturado. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

50 El término "heterociclilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica, bicíclica o tricíclica que no es

completamente aromática y que incluye de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S en uno o más de los anillos. Un heterociclilo puede estar total o parcialmente saturado. Un heterociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en el caso de un biciclo) o hasta dos (en el caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre que al menos un anillo en el heterociclilo sea no aromático. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo capaz de sustitución en un heterociclilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, de 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o de 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, donde cada anillo en un heteroarilo es completamente aromático. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo capaz de sustitución en un heteroarilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos en el anillo de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen N-O, S(O) y S(O)₂.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno con otro resto. Los sustituyentes habituales incluyen alquilo (por ejemplo, alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 de cadena lineal o ramificada), cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, perfluoroalquilo tal como CF₃), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicloalqueno, alcoxi, haloalcoxi (por ejemplo, perfluoroalcoxi tal como OCF₃), halo, hidroxilo, carboxilo, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilamino, SO₃H, sulfato, fosfato, metilendioxi (-O-CH₂-O- en el que los oxígenos están unidos a los átomos vecinos), etilendioxi, oxo (no un sustituyente en heteroarilo), tioxo (por ejemplo, C=S) (no un sustituyente en heteroarilo), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_nalquilo (donde n es 0-2), S(O)_n arilo (donde n es 0-2), S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2), S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2), amina (mono, di, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono, di, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono, di, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente uno cualquiera o cualquier subconjunto de los sustituyentes mencionados anteriormente. En otro aspecto, un sustituyente puede estar él mismo sustituido con cualquiera de los sustituyentes anteriores.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "niveles elevados de 2HG" significa que el 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 75 %, 100 %, 200 %, 500 % o más de 2HG está presente, entonces, en un sujeto que no porta un alelo IDH1 mutante. La expresión "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un líquido corporal.

La expresión "líquido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido de Cowper, eyaculación femenina, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal, o vómito.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen la inhibición y la prevención tanto completa como parcial. Un inhibidor puede inhibir total o parcialmente.

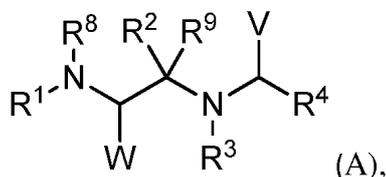
El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, menguar, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento), reducir la gravedad del cáncer o mejorar los síntomas asociados con el cáncer.

Como se utiliza en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula o en curar, aliviar, mitigar o mejorar un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir seres humanos y animales no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o de utilidad agrícola, por ejemplo, ovejas, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

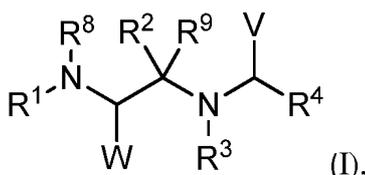
Compuestos

Se proporciona un compuesto que tiene la fórmula A:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 V y W son independientemente =O o CF₃;
 R¹ se selecciona entre alquilo C₂-C₆, -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₃), carbociclilo, -(alquilen C₁-C₂)-(carbociclilo), arilo, -(alquilen C₁-C₂)-(arilo), -(alquilen C₁-C₂)-(heteroarilo) y -(alquilen C₁-C₂)-(heterociclilo);
 R² se selecciona entre alquilo C₄-C₈, carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(alquilen C₁-C₄)-(arilo) y -(alquilen C₁-C₄)-(heteroarilo);
 10 R³ se selecciona entre alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con =O u -OH; alqueno C₂-C₆; -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₃); carbociclilo; arilo; heterociclilo; heteroarilo; -(alquilen C₁-C₂)-(carbociclilo); -(alquilen C₁-C₂)-(arilo); -(alquilen C₁-C₂)-(heterociclilo) y -(alquilen C₁-C₂)-(heteroarilo);
 R⁴ se selecciona entre -CF₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂Cl, -C(R¹¹)-N(R¹¹)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄) y -R⁵-R⁶-R⁷, donde:
 R⁵ se selecciona entre un enlace; alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado donde una unidad metileno en el alquilo de R⁵ está opcionalmente reemplazada con -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-; y alquino o alqueno C₂-C₃;
 15 R⁶ se selecciona entre un enlace, -N(R¹¹)-C(O)-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₁₋₂-, -S(O)₁₋₂-N(R¹¹)-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₃)- y tetrazolilo;
 R⁷ es un carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;
 R⁸ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o R⁸ y R¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclilo de 5 a 12 miembros;
 20 R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o R⁹ y R² se toman juntos para formar un carbociclilo de 6 a 12 miembros o un heterociclilo de 5 a 12 miembros; y cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o metilo, donde cualquier carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y donde cualquier átomo de hidrógeno está reemplazado con deuterio.
- 25 En una realización, el compuesto tiene la fórmula I:



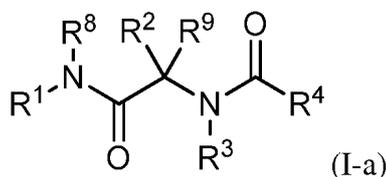
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- V y W son independientemente =O o CF₃;
 R¹ se selecciona entre alquilo C₂-C₆, -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₃), carbociclilo, -(alquilen C₁-C₂)-(carbociclilo), arilo, -(alquilen C₁-C₂)-(arilo), -(alquilen C₁-C₂)-(heteroarilo) y -(alquilen C₁-C₂)-(heterociclilo);
 30 R² se selecciona entre alquilo C₄-C₈, carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(alquilen C₁-C₄)-(arilo) y -(alquilen C₁-C₄)-(heteroarilo);
 R³ se selecciona entre alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con =O u -OH; alqueno C₂-C₆; -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₃); carbociclilo; arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(alquilen C₁-C₂)-(carbociclilo), -(alquilen C₁-C₂)-(arilo), -(alquilen C₁-C₂)-(heterociclilo) y -(alquilen C₁-C₂)-(heteroarilo);
 35 R⁴ se selecciona entre -CF₃, -CH₂-O-CH₃ y -R⁵-R⁶-R⁷, donde:
 R⁵ se selecciona entre un enlace; alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado donde una unidad metileno en el alquilo de R⁵ está opcionalmente reemplazada con -O-, -S- o -S(O)-; y alquino o alqueno C₂-C₃;
 R⁶ se selecciona entre un enlace, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-S(O)₁₋₂-, -S(O)₁₋₂-NH- y tetrazolilo;
 40 R⁷ es un carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;
 R⁸ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o R⁸ y R¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclilo de 5 a 12 miembros; y
 R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o R⁹ y R² se toman juntos para formar un carbociclilo de 6 a 12 miembros o un heterociclilo de 5 a 12 miembros; o

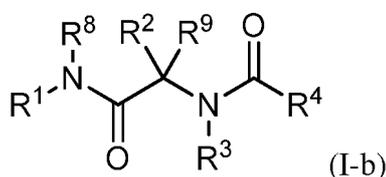
donde cualquier carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una realización de fórmula A o I, V es CF₃ y W es =O. En otra realización, W es CF₃ y V es =O.

5 También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I-a o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹, R², R³, R⁴, R⁸ y R⁹ son como se define en la fórmula I.



También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I-b o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹, R², R³, R⁴, R⁸ y R⁹ son como se define en la fórmula A.



- 10 En otra realización, cualquier carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo en la fórmula A, I, I-a o I-b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre =O, -C(O)-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-N(R¹⁰)₂, -C(O)-O-(alquilo C₁-C₃), -alcoxi C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -alquinilo o alquenilo C₂-C₄, -cicloalquilo C₃-C₈, halo, morfolinometilo, morfolinosulfonilo, morfolinilo, -N(R¹⁰)₂, -NH-C(O)-(alquilo C₁-C₃), -O-CH₂-C(O)-N(R¹⁰)₂, -OH, -O-fenilo, fenilo, -S(O)₂-piperidin-1-ilo y tetrazolilo; donde cada R¹⁰ se selecciona
- 15 independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₈; y cualquier porción de cicloalquilo, fenilo o piperidinilo de un sustituyente además está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₃, CF₃, -NH₂ y alcoxi C₁-C₄.

En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b:

- 20 cualquier porción de carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de R¹ está opcionalmente sustituida con halo, o alcoxi C₁-C₄;
- el carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo en R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre =O, -OH, halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, morfolinilo, -N(R⁸)₂ y -O-CH₂-C(O)-N(R⁹)₂; cualquier carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo en R³ está opcionalmente sustituido con uno o
- 25 más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH-C(O)-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-O-(alquilo C₁-C₃), tetrazolilo, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, -O-fenilo y -S(O)₂-piperidin-1-ilo;
- cualquier porción de cicloalquilo, fenilo o piperidinilo de un sustituyente de R³ también está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₃, CF₃, -NH₂ y alcoxi C₁-C₄; y
- 30 R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre =O, -OH, halo, alquilo C₁-C₄, alquinilo o alquenilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -C(O)-N(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, alcoxi C₁-C₄, morfolinometilo, morfolinosulfonilo y fenilo, donde el sustituyente fenilo de R⁷ también está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₃, CF₃, -NH₂ y alcoxi C₁-C₄.

- 35 En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R¹ es piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-tiopirano, tetrahidropirano, piperidinilo, pirrolidinilo o tetrahidrofuranilo, donde cada miembro de R¹ está opcionalmente sustituido.

En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R² se selecciona entre carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde cada miembro de R² está opcionalmente sustituido.

- 40 En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R³ es carbociclilo; arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(alquilen C₁-C₂)-(carbociclilo), -(alquilen C₁-C₂)-(arilo), -(alquilen C₁-C₂)-(heterociclilo) y -(alquilen C₁-C₂)-(heteroarilo), donde cada miembro de R³ está opcionalmente sustituido.

En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R³ es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo, donde cada miembro de R³ está opcionalmente sustituido.

En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, -R⁵-R⁶-R⁷ no es fenilo ni N-metilenisindolin-1,3-diona.

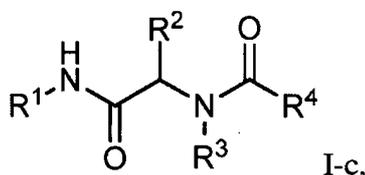
En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R⁶ no es -NHC(O)-.

- 5 En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R⁸ y R¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclilo de 5 a 12 miembros. En un aspecto de esta realización, R² se selecciona entre carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, -R⁵-R⁶-R⁷ no es fenilo ni N-metilenisindolin-1,3-diona. En otro aspecto de esta realización, R⁶ no es -NHC(O)-.

En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R⁹ es H. En otra realización, R⁹ es metilo o etilo.

- 10 En otra realización de fórmula A, I, I-a o I-b, R⁹ y R² se toman juntos para formar un carbociclilo de 6 a 12 miembros o un heterociclilo de 5 a 12 miembros, donde el carbociclilo o el heterociclilo está opcionalmente sustituido.

Además, se proporciona un compuesto de fórmula I-c o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



donde:

- 15 R¹ se selecciona entre un cicloalquilo C₄-C₇ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido en un único átomo de carbono con de 1 a 2 flúor; tetrahidropirano, pirrolidinilo, fenilo y t-butilo, donde el fenilo y el pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos;
R² se selecciona entre fenilo, bifenilo, tien-2-ilo y furanilo, donde R² está opcionalmente sustituido;
20 R³ se selecciona entre fenilo, bifenilo, piridinilo, tiazolilmetilo, tienilmetilo, ciclohexilo y pirazolilo, donde cualquier porción de fenilo, bifenilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, ciclohexilo o pirazolilo de R³ está opcionalmente sustituida y R⁴ es como se define en la fórmula A.

En ciertas realizaciones de la fórmula I-c, R¹ se selecciona entre ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, 4,4,-difluorociclohexilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 1-t-butoxicarbonilpirrolidin-3-ilo, t-butilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo y biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo.

- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I-c, R² se selecciona entre fenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-bromo-5-fluorfenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, tien-2-ilo, 4-fluorfenilo, 5-bromofuran-2-ilo, 3-metiltien-2-ilo, 2,4,5-trifluorfenilo, 3-fluoro-5-clorofenilo, 2,5-difluoro-6-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3-bromopohenilo, 2-etilfenilo, 2-nitrofenilo, 3'-metoxibifenil-3-ilo, 2,5-dibromo-6-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo y 2-fluoro-5-metoxifenilo.

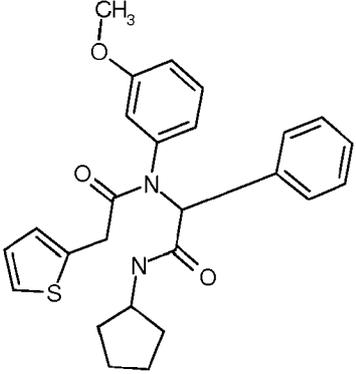
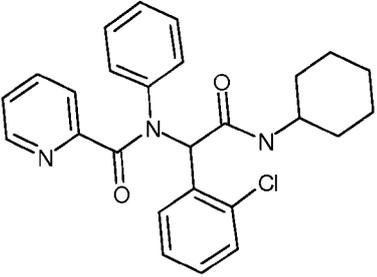
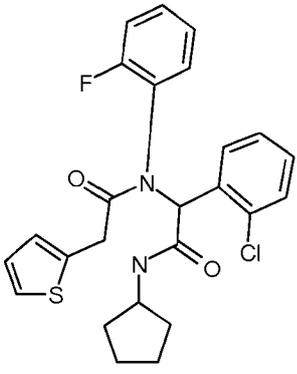
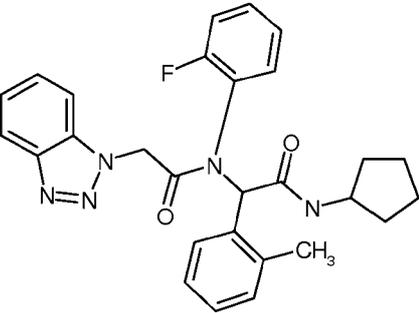
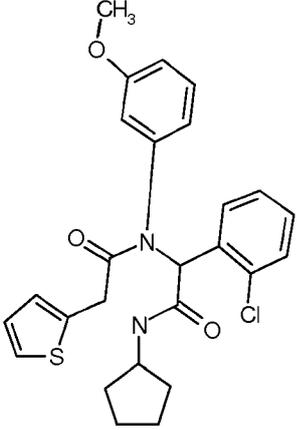
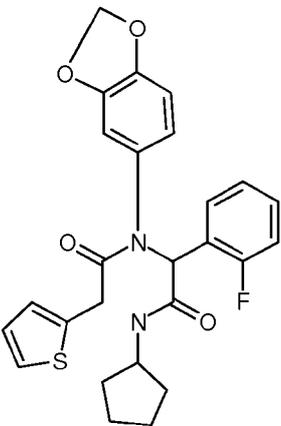
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I-c, R³ se selecciona entre 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, tien-2-ilmetilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-clorofenilo, 3-acetilaminofenilo, 3'-trifluorometoxibifenil-3-ilo, piridin-3-ilo, 4-fluorofenilo, tiazol-2-ilmetilo, ciclohexilo, 2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, fenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, bifenil-3-ilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,4-metilendioxfifenilo, 3,4-etilendioxfifenilo, 3-aminofenilo, 3-etilcarbonilaminofenilo, 3-t-butoxicarbonilaminofenilo, 3-cloro-4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilo, 3-metoxicarbonilaminofenilo, 3-cetilfenilo, 3-(morfolin-4-il)fenilo, 3,4-difluorofenilo y 3-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenilo.

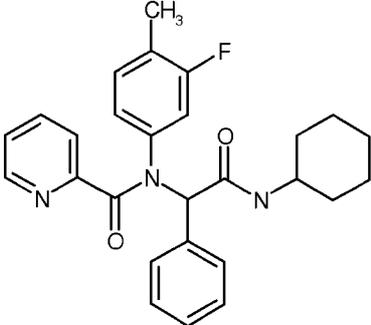
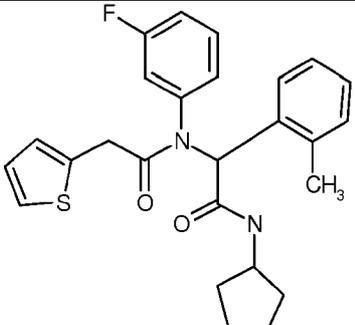
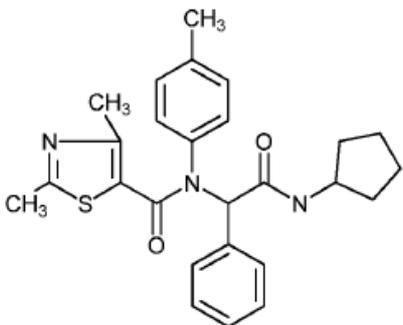
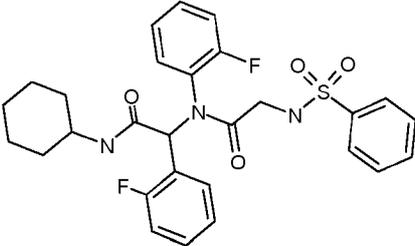
- 40 En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre 1-(metilmetoxicarbonilamino)etilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1-etoxicarbonilpiperidin-2-ilo, 1-etoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilmetilo, 1H-indazol-3-ilmetilo, indolin-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-5-ilmetilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilmetilo, 1-metoxicarbonilpiperidin-2-ilo, 1-metoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilaminometilo, 2-imino-4-fluoropiridin-1-ilmetilo, 2-metoxifenilaminometilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetilo, 2-metilimidazol-1-ilmetilo, 2-trifluorometil-1H-imidazol-1-ilo, 3-cianofenilaminometilo, 3-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 3-metoxifenilaminometilo, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilaminometilo, 4-(dimetilaminocarboniloxi)fenilmetilo, 4,5-dicloroimidazol-1-ilmetilo, 4-cianofenilaminometilo, 4-

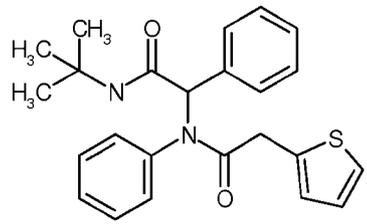
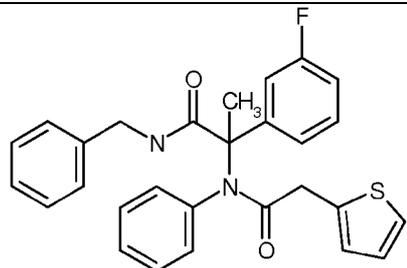
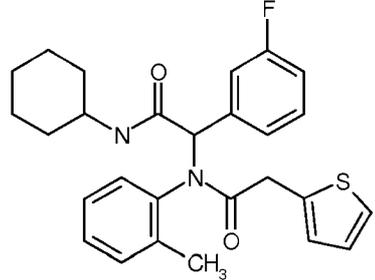
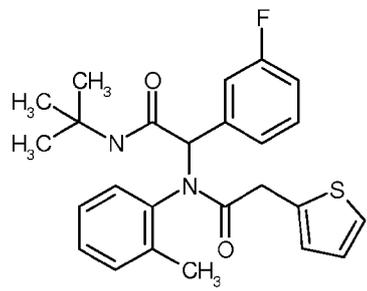
5 fluorofenilaminometilo, 4-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 4-hidroxifenilmetilo, 4-metoxicarbonilmorfolin-3-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metoxifenilaminometilo, 4-metilcarboniloxifenilmetilo, 5-fluoropiridin-2-aminometilo, 5-fluoropiridin-2-oximetilo, 6-fluoropiridin-3-ilaminometilo, benzomorfolin-4-ilmetilo, metoxicarbonilaminometilo, metilmetoxicarbonilaminometilo, metilfenilaminometilo, fenilaminometilo, piridin-2-oximetilo, piridin-2-ilaminometilo, piridin-2-iloximetilo, piridin-3-oximetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo y tien-2-ilmetilo.

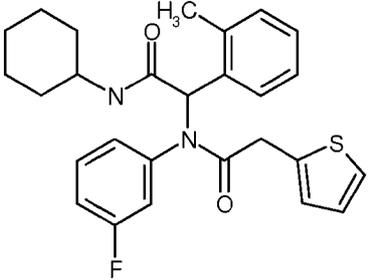
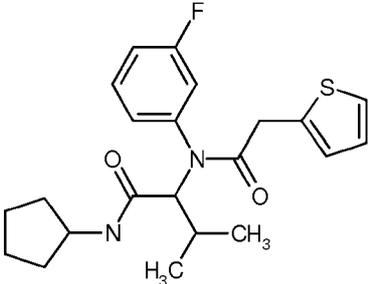
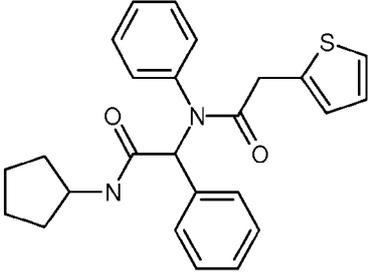
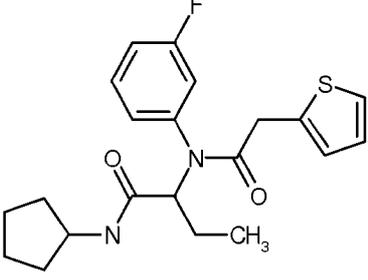
En la tabla 1 siguiente se representan compuestos ejemplares de fórmula I.

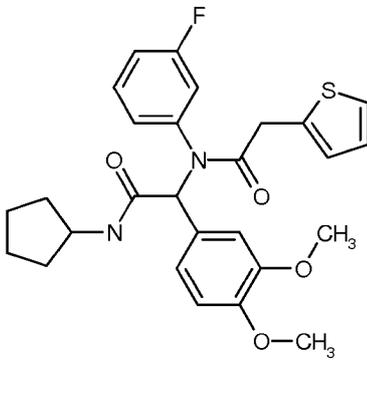
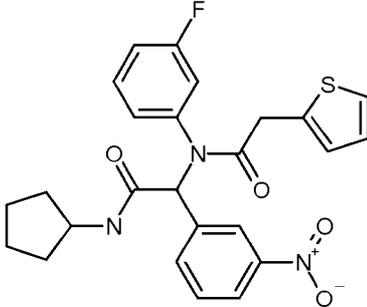
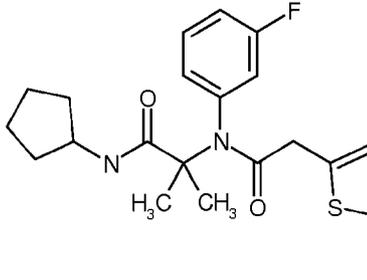
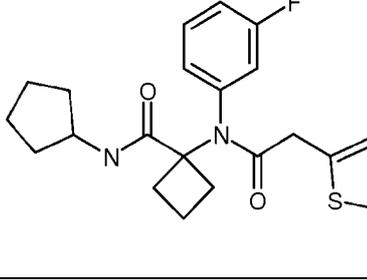
Tabla 1. Compuestos ejemplares de fórmula I.

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
1		4	
2		5	
3		6	

Comp. n.º	Estructura
7	
8	
9	
10	

Comp. n.º	Estructura
11	
12	
13	
14	

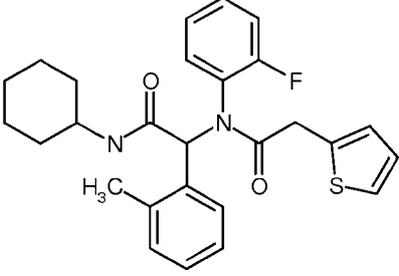
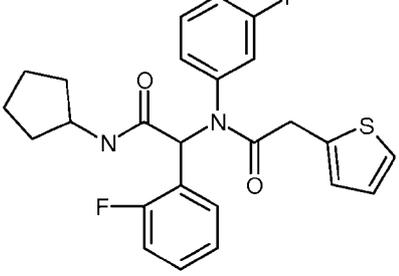
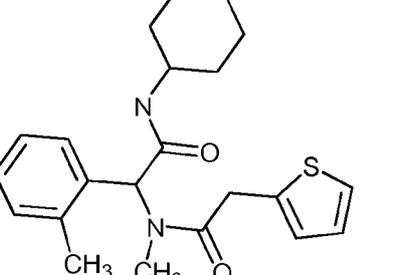
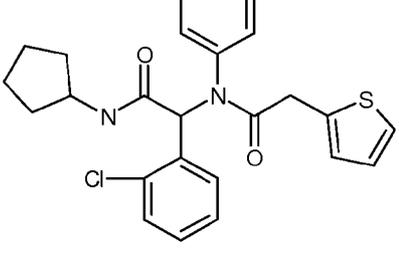
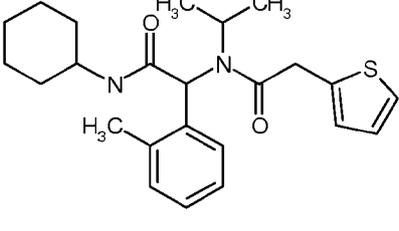
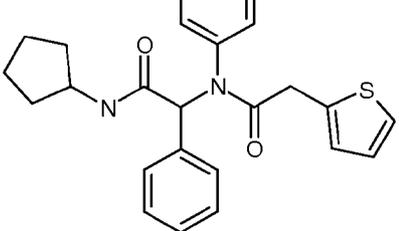
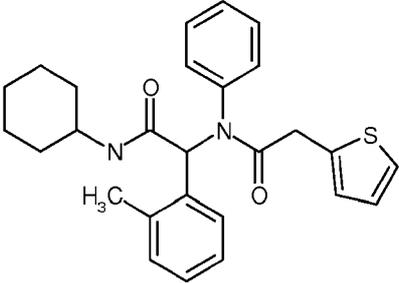
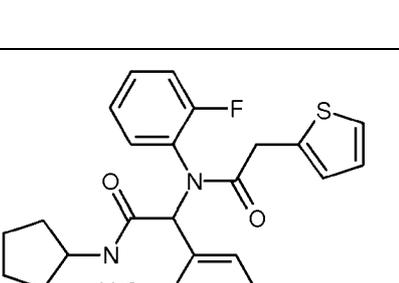
Comp. n.º	Estructura
15	
16	
17	
18	

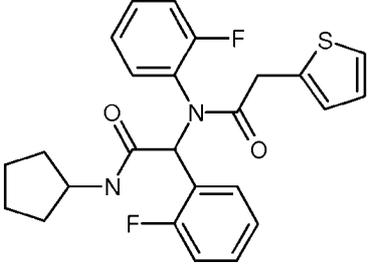
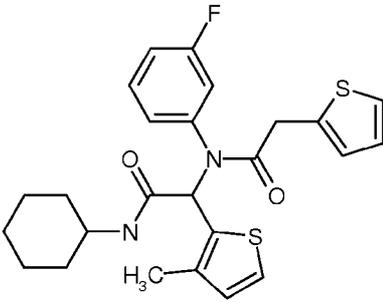
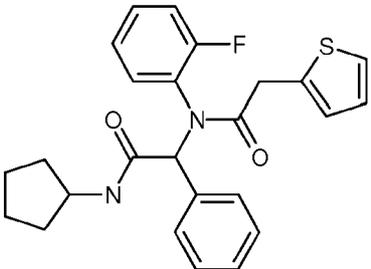
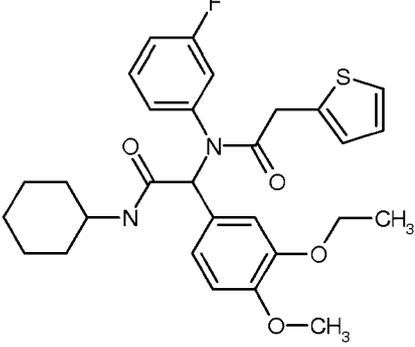
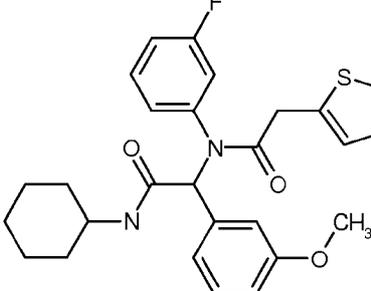
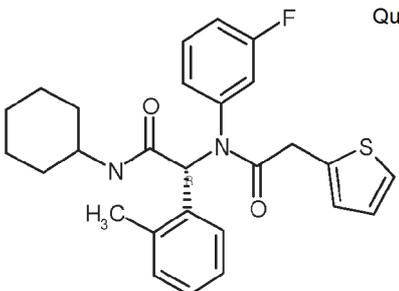
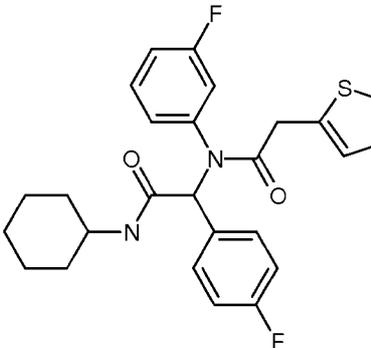
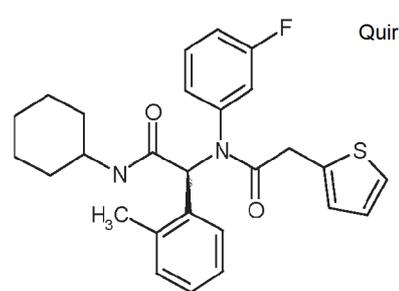
Comp. n.º	Estructura
19	
20	
21	
22	

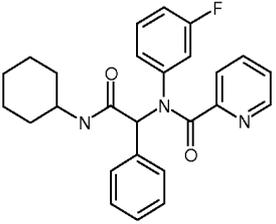
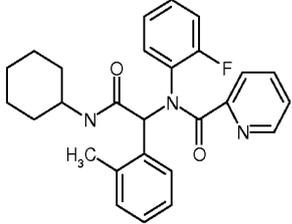
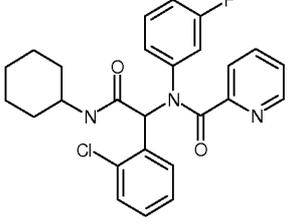
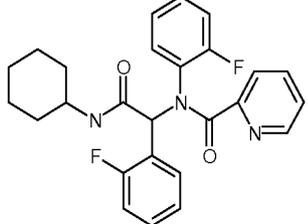
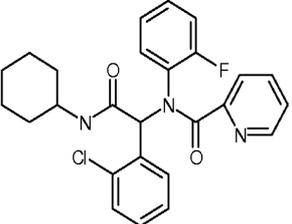
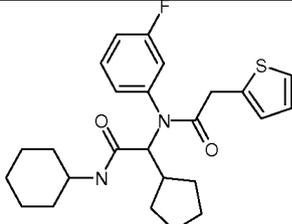
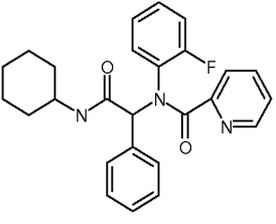
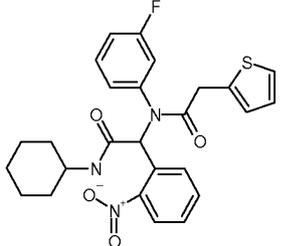
Comp. n.º	Estructura
23	
24	
25	
26	

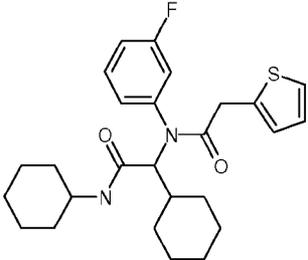
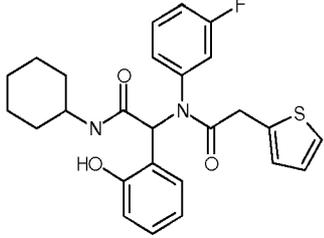
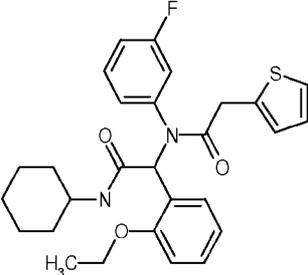
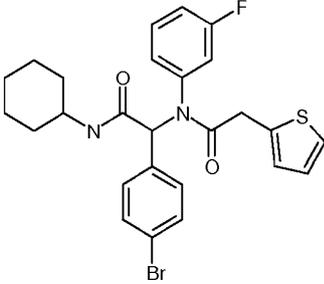
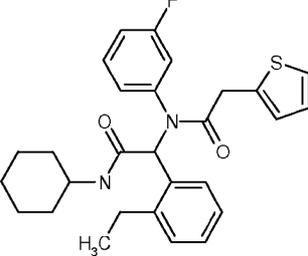
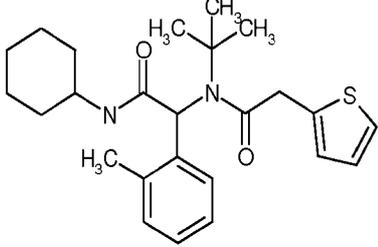
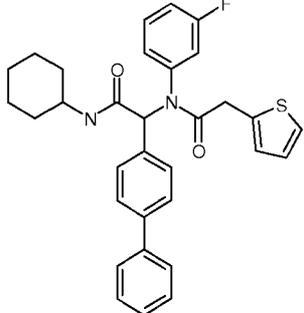
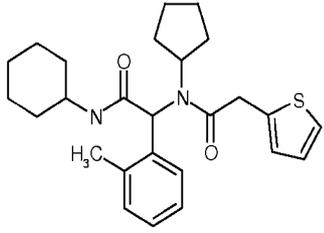
Comp. n.º	Estructura
27	
28	
29	
30	

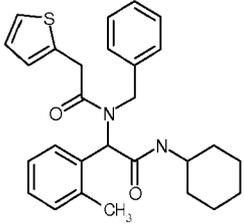
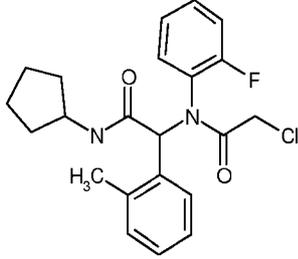
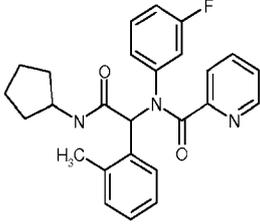
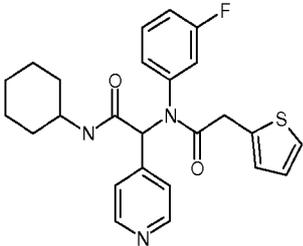
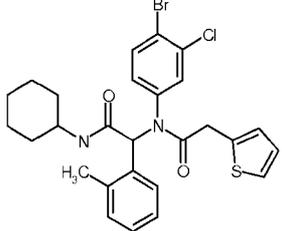
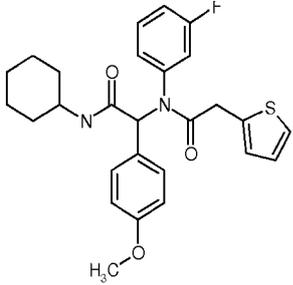
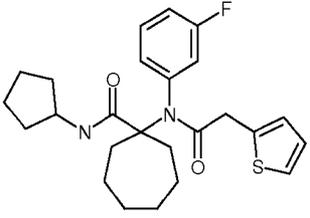
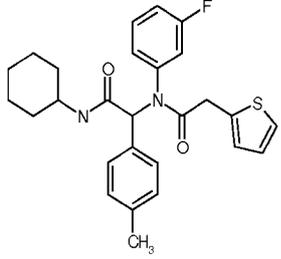
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
31	<chem>Clc1ccccc1C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4ccsc4</chem>	35	<chem>c1ccccc1C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4ccsc4</chem>
32	<chem>Cc1cccc(c1)C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4cncn4</chem>	36	<chem>c1ccccc1C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4ccsc4</chem>
33	<chem>Fc1ccccc1C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4cncn4</chem>	37	<chem>Fc1ccccc1C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4ccsc4</chem>
34	<chem>Fc1ccccc1C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4ccsc4</chem>	38	<chem>Fc1ccccc1C(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N3CCCCC3CCc4ccsc4</chem>

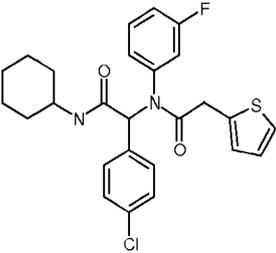
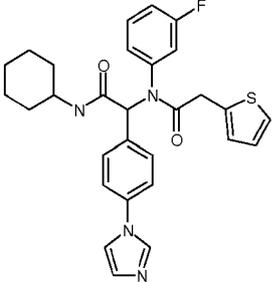
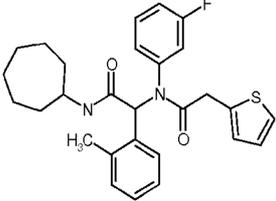
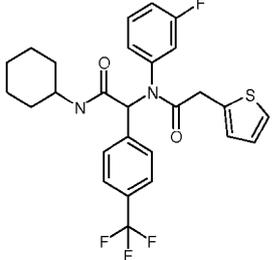
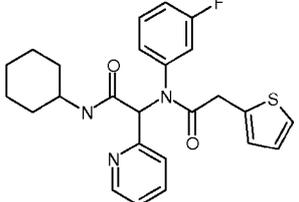
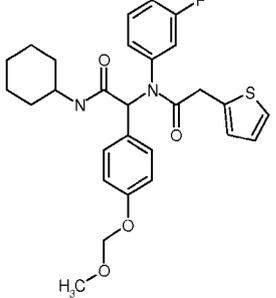
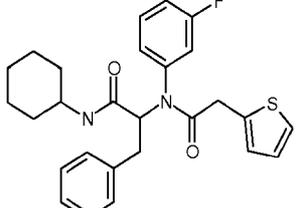
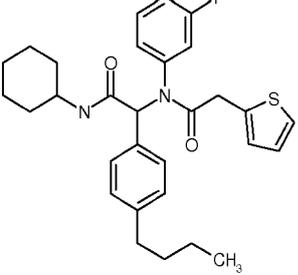
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
39		43	
40		44	
41		45	
42		46	

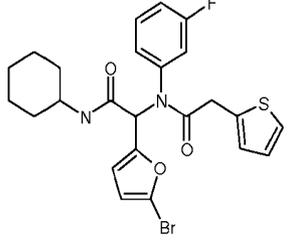
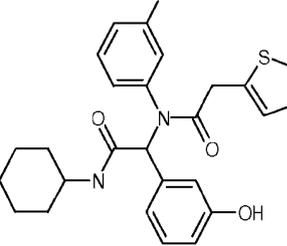
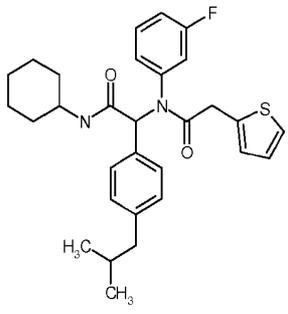
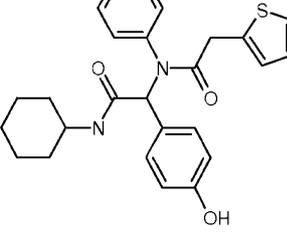
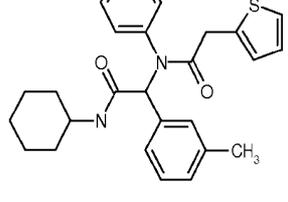
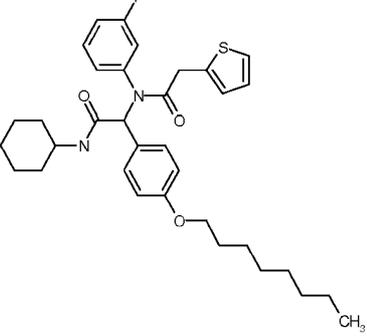
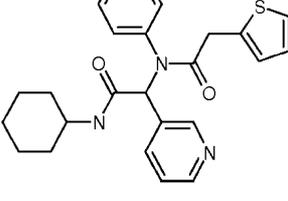
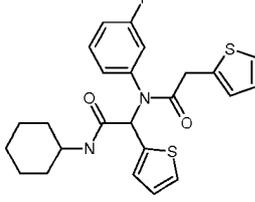
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
47		51	
48		52	
49		53	
50		54	

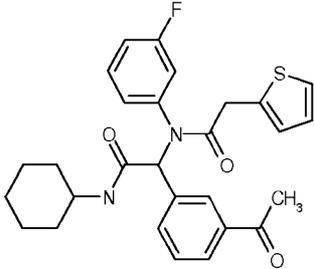
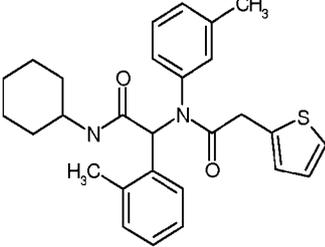
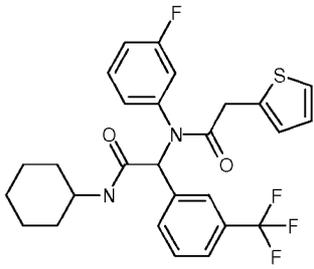
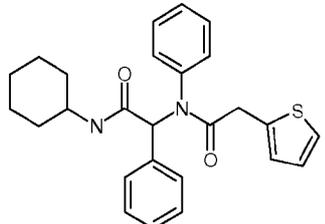
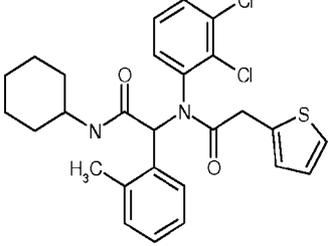
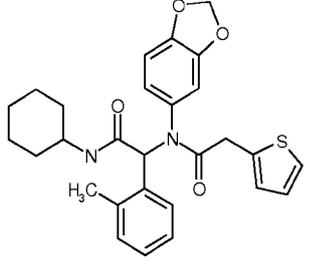
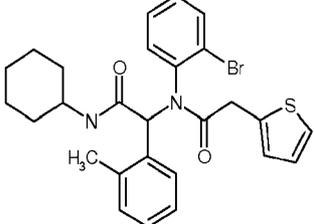
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
55		59	
56		60	
57		61	
58		62	

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
63		67	
64		68	
65		69	
66		70	

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
71		75	
72		76	
73		77	
74		78	

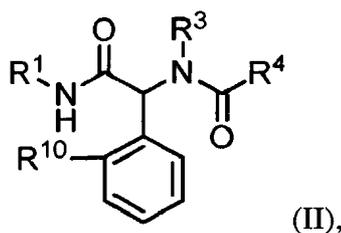
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
79		83	
80		84	
81		85	
82		86	

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
87		91	
88		92	
89		93	
90		94	

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
95		99	
96		100	
97		101	
98			

En otra realización, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos número 8, 15, 30, 31, 34, 44, 54, 80, 99 de la tabla 1.

También se describe un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ es un cicloalquilo C₄-C₇ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido en un único átomo de carbono con de 1 a 2 flúor;

5 R³ se selecciona entre 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo y tien-2-ilmetilo;

R⁴ se selecciona entre heterociclilo saturado, -CH₂-heterociclilo, -CH₂-heteroarilo, bencilo, -CH(R¹¹)-N(R¹¹)-heteroarilo, -CH(R¹¹)-N(R¹¹)-fenilo, -CH(R¹¹)-N(R¹¹)-heterociclilo, -CH(R¹¹)-N(R¹¹)-C(O)CH₃ y -CH₂-O-heteroarilo, en el que cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo; y cada heterociclilo saturado, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido; y

10 R¹⁰ se selecciona entre metilo, hidrógeno, flúor, cloro y bromo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula II, cuando R¹ es ciclopentilo o ciclohexilo y R³ es tien-2-ilmetilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo, 1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo; cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo o 3-clorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo;

15 cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es metilo y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo;

cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es fluoro y R³ es 3-metilfenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo;

cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es fluoro y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo;

20 cuando R¹ es ciclohexilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-metilfenilo o 3-clorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-3-ilmetilo; y

cuando R¹ es ciclohexilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de 1H-benzotriazol-1-ilmetilo.

En ciertos aspectos para la fórmula II, R³ es 3-fluorofenilo.

25 En ciertos aspectos de las realizaciones anteriores de fórmula II:

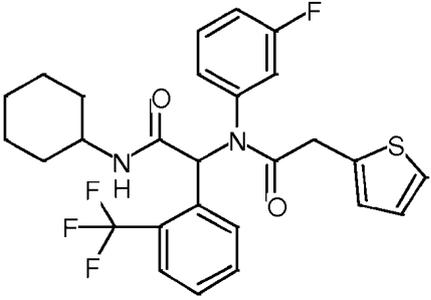
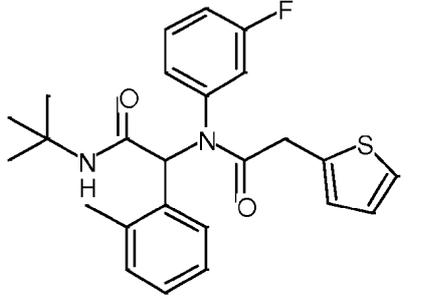
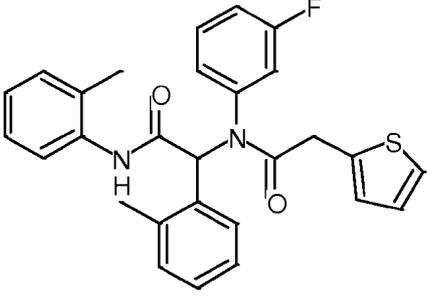
R¹ se selecciona entre ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, 3,3-difluorociclobutilo, 4,4-difluorociclohexilo y biciclo[2.2.1]heptanilo; y

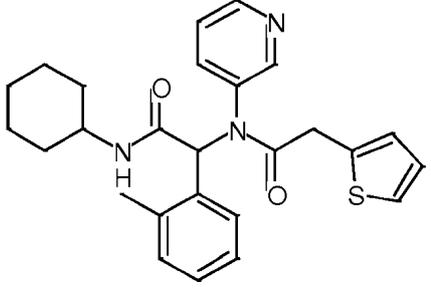
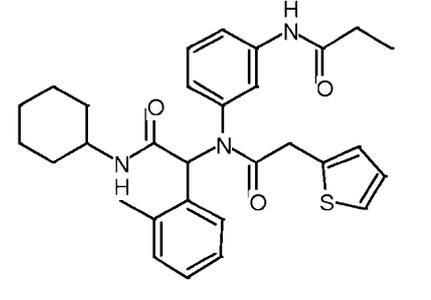
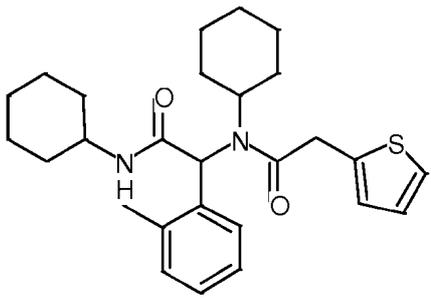
30 R⁴ se selecciona entre 1-(metilmetoxicarbonilamino)etilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1-etoxicarbonilpiperidin-2-ilo, 1-etoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilmetilo, 1H-indazol-3-ilmetilo, indolin-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-5-ilmetilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilmetilo, 1-metoxicarbonilpiperidin-2-ilo, 1-metoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilaminometilo, 2-imino-4-fluoropiridin-1-ilmetilo, 2-metoxifenilaminometilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetilo, 2-metilimidazol-1-ilmetilo, 2-trifluorometil-1H-imidazol-1-ilo, 3-cianofenilaminometilo, 3-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 3-metoxifenilaminometilo, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilaminometilo, 4-(dimetilaminocarbonilo)fenilmetilo, 4,5-dicloroimidazol-1-ilmetilo, 4-cianofenilaminometilo, 4-fluorofenilaminometilo, 4-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 4-hidroxifenilmetilo, 4-metoxicarbonilmorfolin-3-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metoxifenilaminometilo, 4-metilcarboniloxifenilmetilo, 5-fluoropiridin-2-aminometilo, 5-fluoropiridin-2-oximetilo, 6-fluoropiridin-3-ilaminometilo, benzomorfolin-4-ilmetilo, metoxicarbonilaminometilo, metilmetoxicarbonilaminometilo, metilfenilaminometilo, fenilaminometilo, piridin-2-oximetilo, piridin-2-ilaminometilo, piridin-2-iloximetilo, piridin-3-oximetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo y tien-2-ilmetilo.

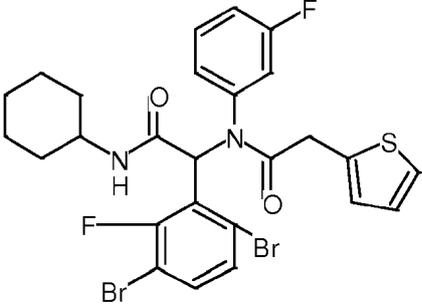
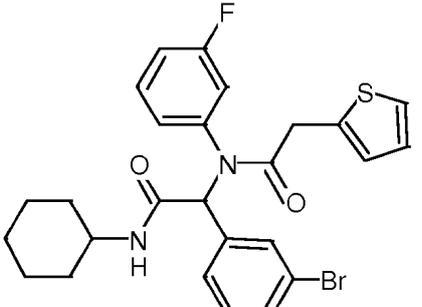
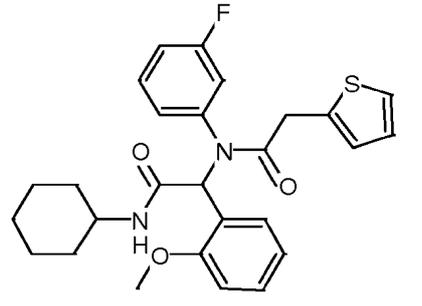
En otra realización, se selecciona un compuesto entre uno cualquiera de los compuestos expuestos en la tabla 2, a continuación.

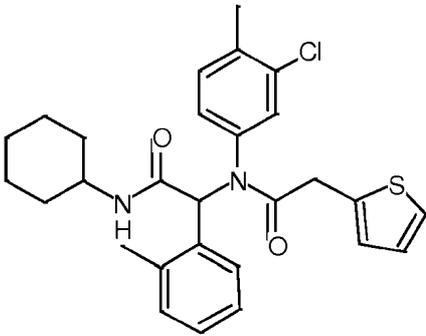
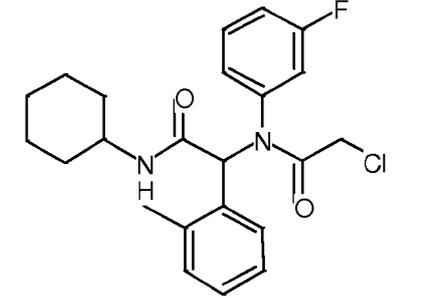
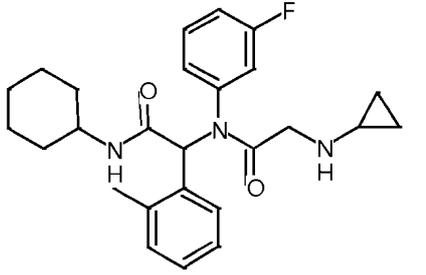
Tabla 2. Compuestos de fórmula (A).

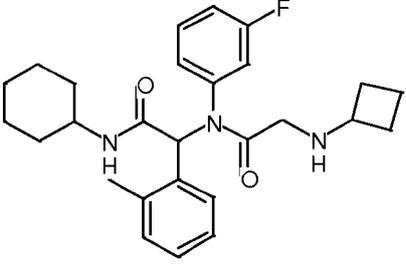
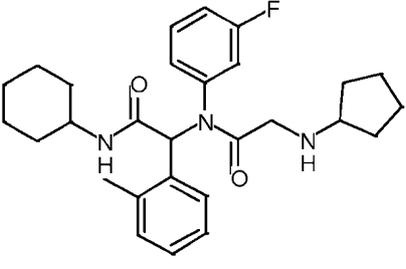
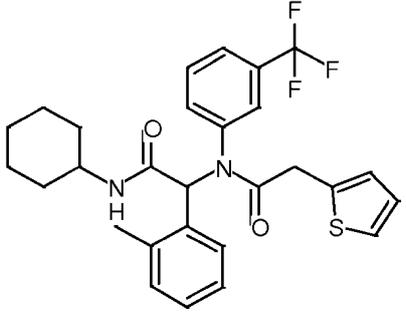
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
102		105	
103		106	
104		107	

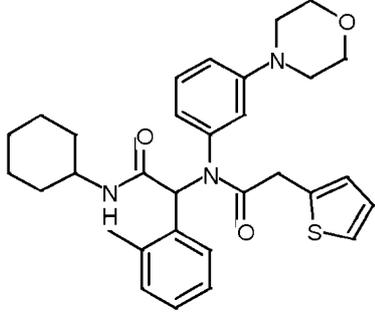
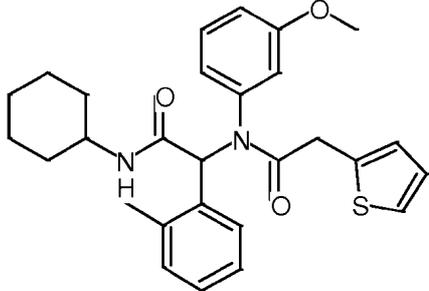
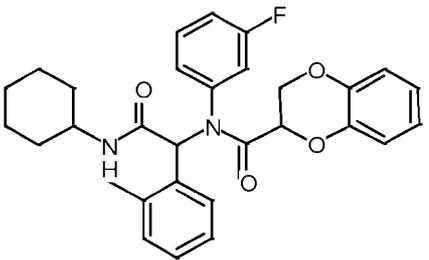
Comp. nº	Estructura
108	
109	
110	

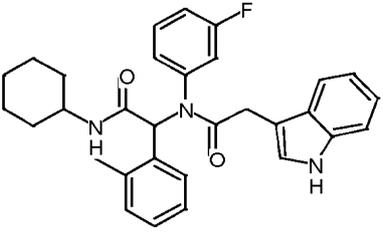
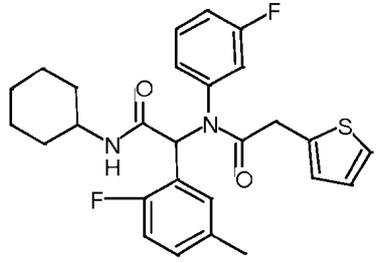
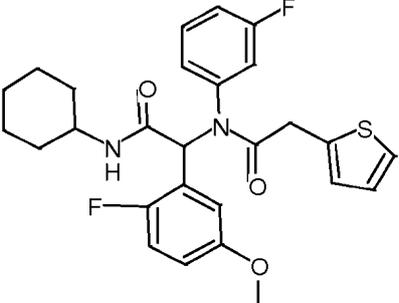
Comp. nº	Estructura
111	
112	
113	

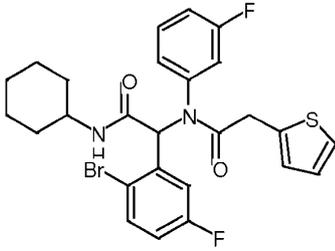
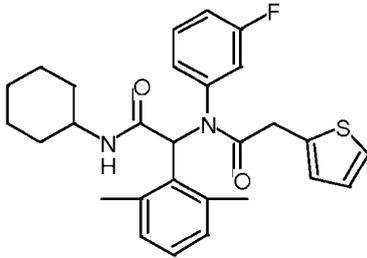
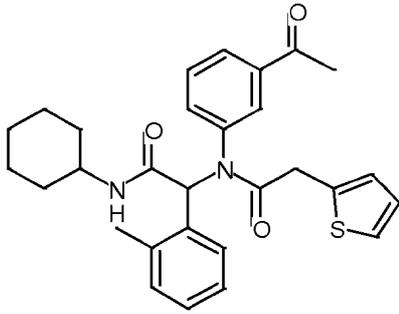
Comp. nº	Estructura
114	
115	
116	

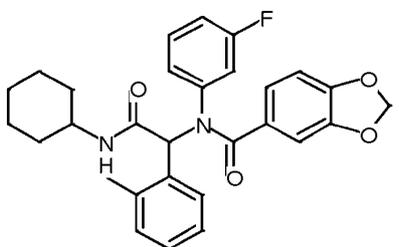
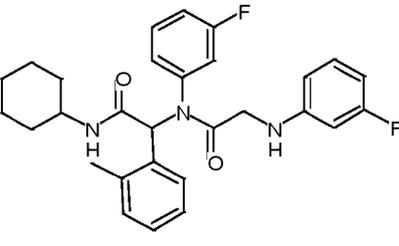
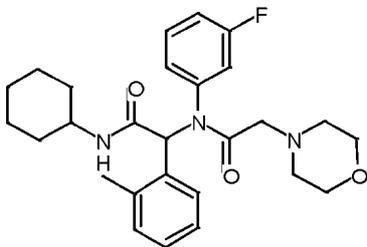
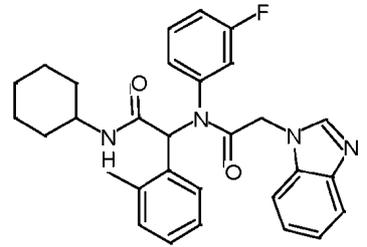
Comp. nº	Estructura
117	
118	
119	

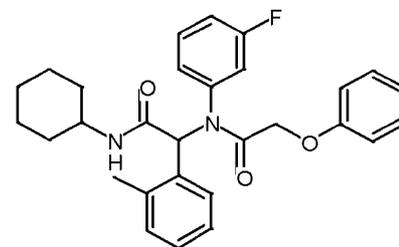
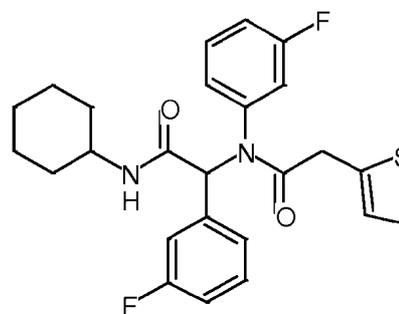
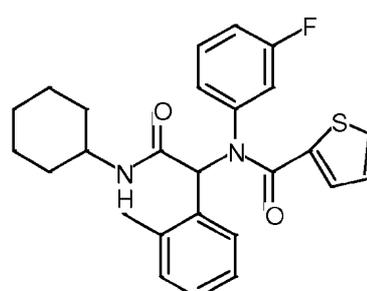
Comp. nº	Estructura
120	
121	
122	

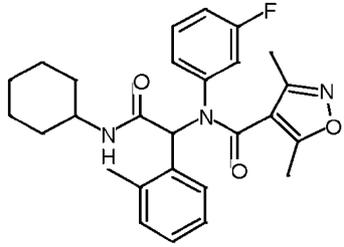
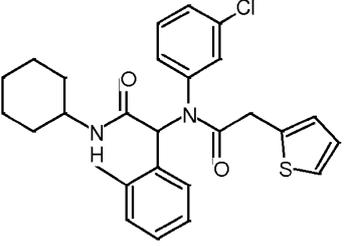
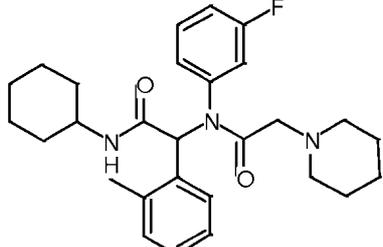
Comp. nº	Estructura
123	
124	
125	

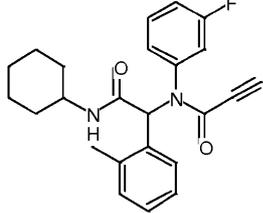
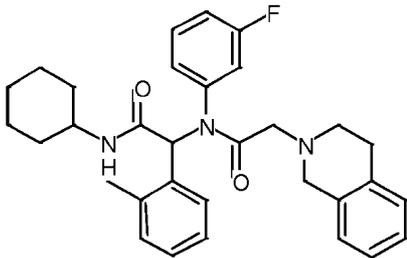
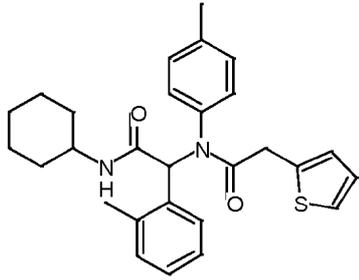
Comp. nº	Estructura
126	
127	
128	

Comp. nº	Estructura
129	
130	
131	

Comp. nº	Estructura
132	
133	
134	
135	

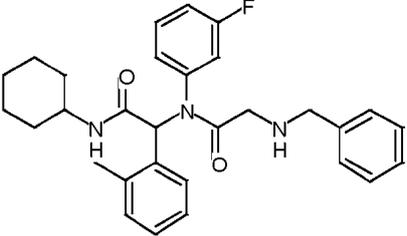
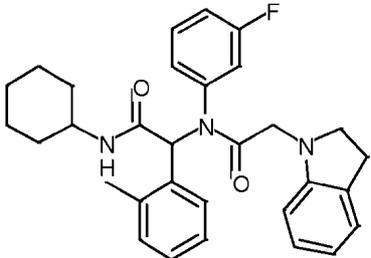
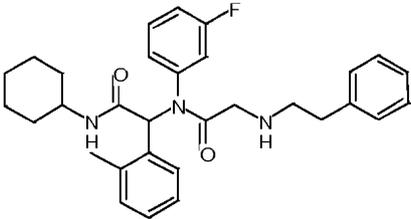
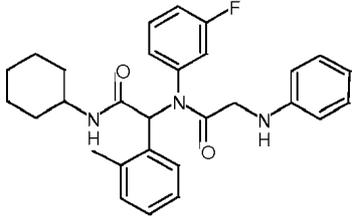
Comp. nº	Estructura
136	
137	
138	

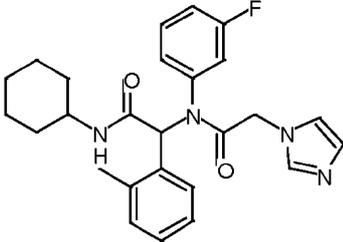
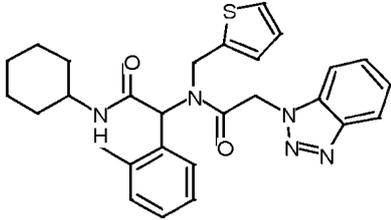
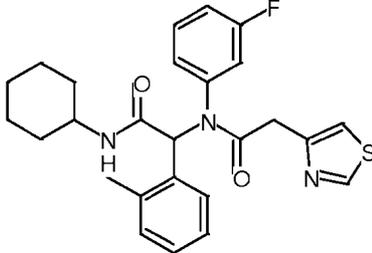
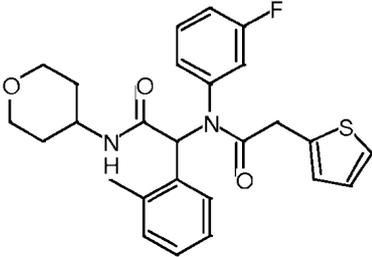
Comp. nº	Estructura
139	
140	
141	

Comp. nº	Estructura
142	
143	
144	

Comp. nº	Estructura
145	
146	
147	
148	

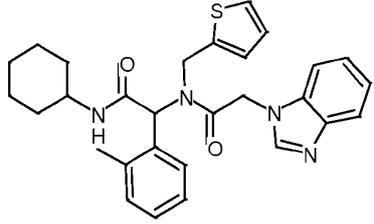
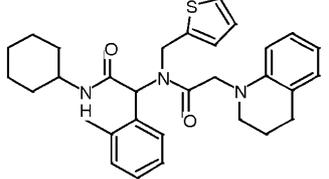
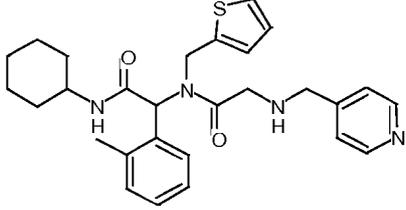
Comp. nº	Estructura
149	
150	
151	

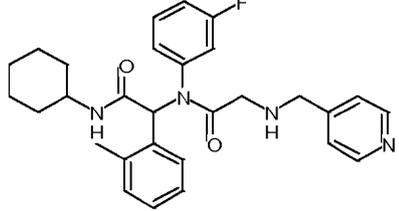
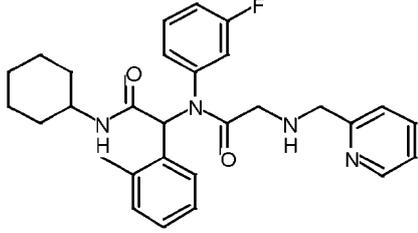
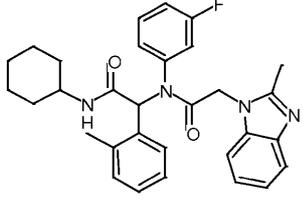
Comp. n°	Estructura
152	
153	
154	
155	

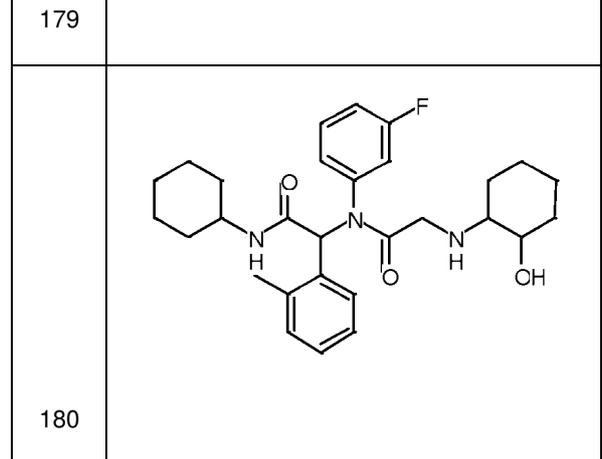
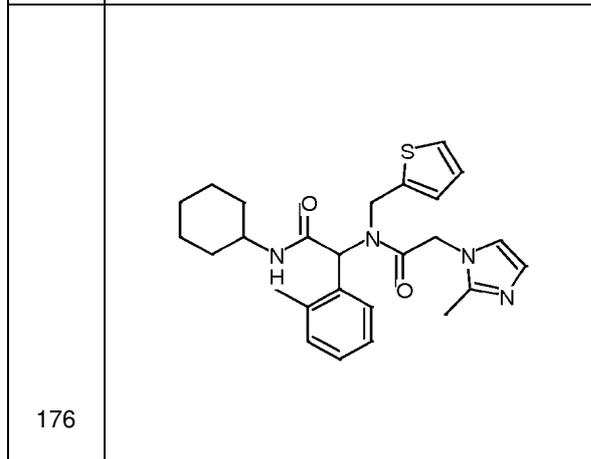
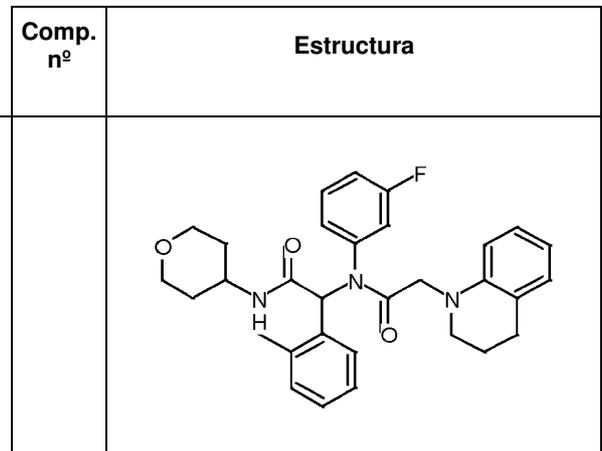
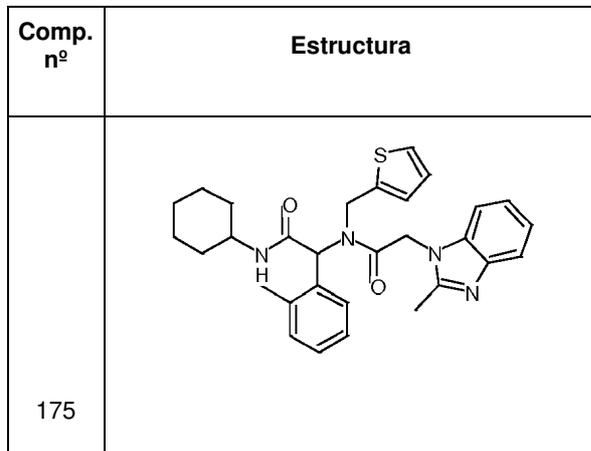
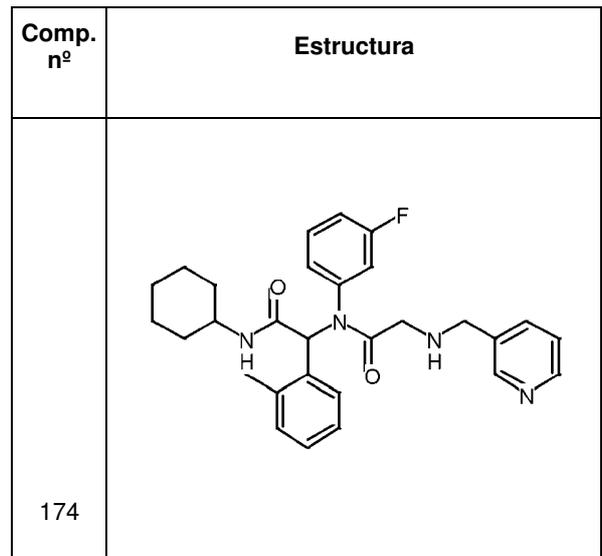
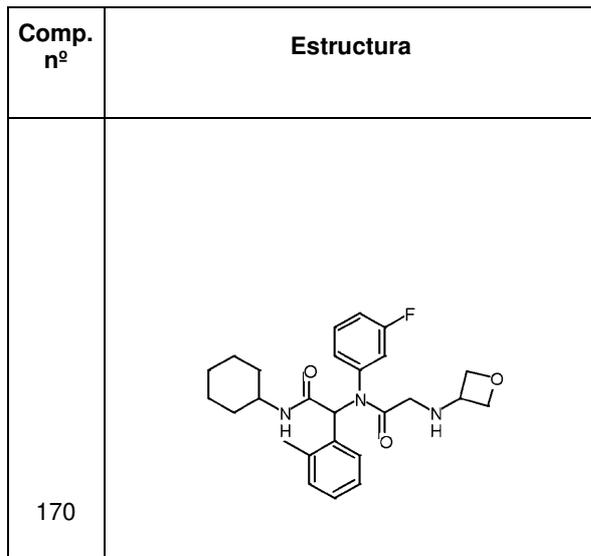
Comp. n°	Estructura
156	
157	
158	
159	

Comp. n°	Estructura
160	
161	
162	
163	

Comp. n°	Estructura
164	
165	
166	

Comp. nº	Estructura
167	
168	
169	

Comp. nº	Estructura
171	
172	
173	



Comp. n°	Estructura
177	
178	

Comp. n°	Estructura
181	
182	

Comp. n°	Estructura
183	

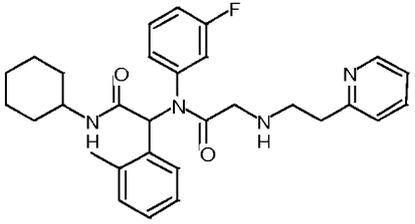
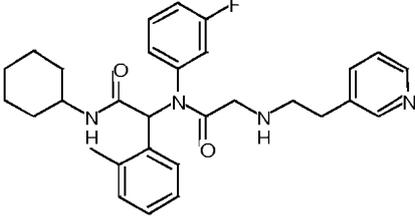
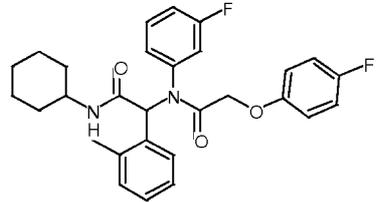
Comp. n°	Estructura
187	

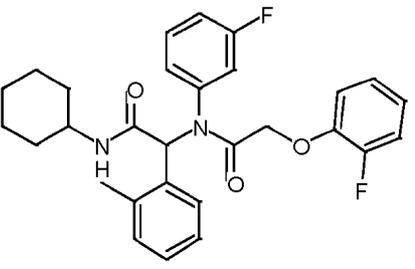
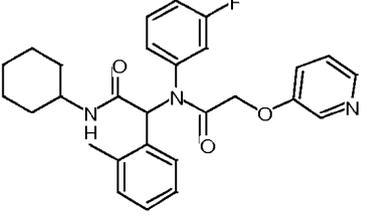
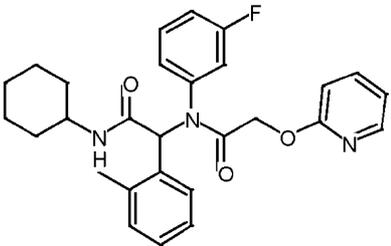
Comp. n°	Estructura
184	
185	
186	

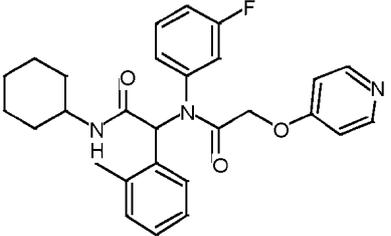
Comp. n°	Estructura
188	
189	
190	

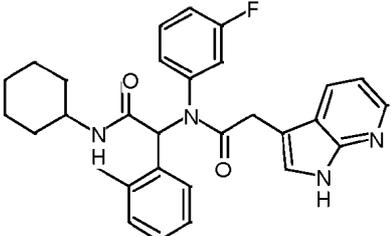
Comp. n°	Estructura
191	

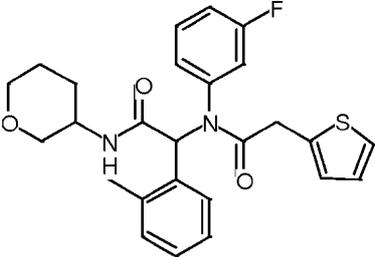
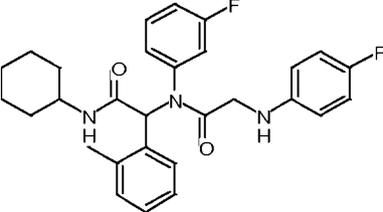
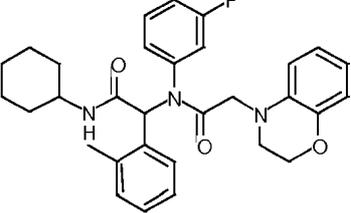
Comp. n°	Estructura
195	

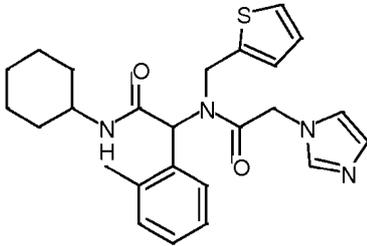
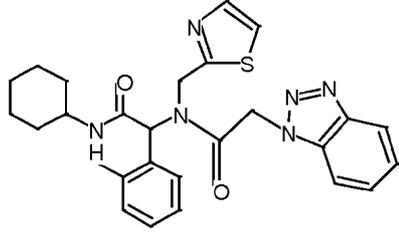
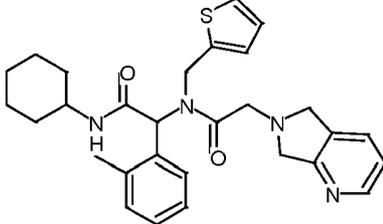
Comp. n°	Estructura
192	
193	
194	

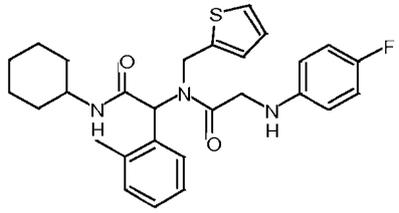
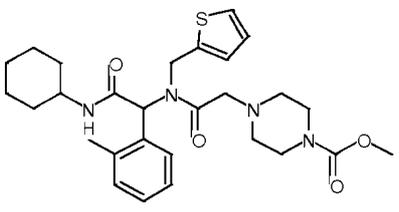
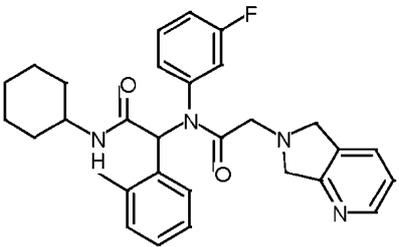
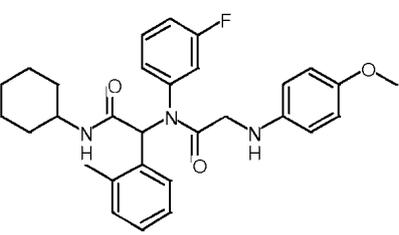
Comp. n°	Estructura
196	
197	
198	

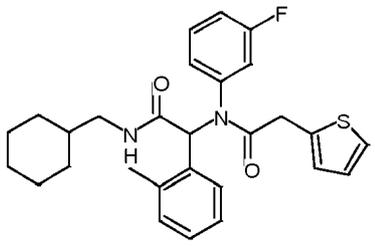
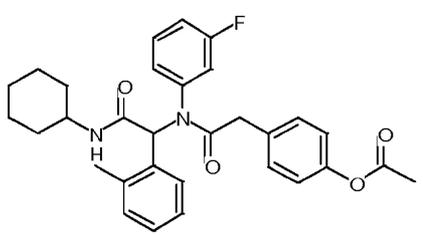
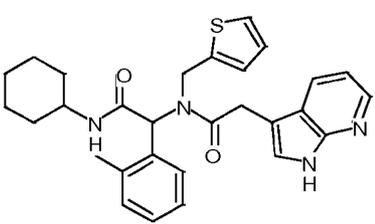
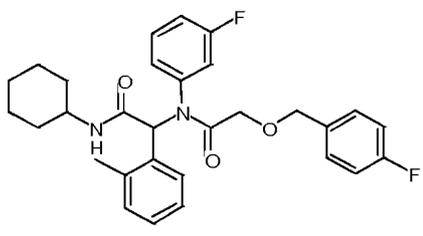
Comp. n°	Estructura
199	

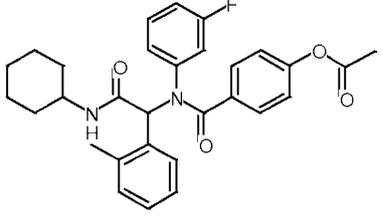
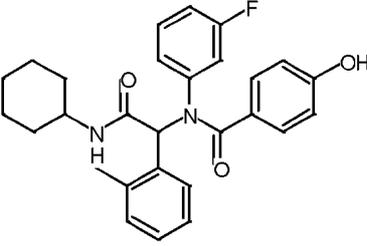
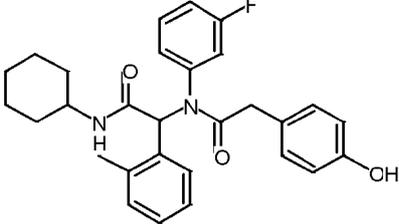
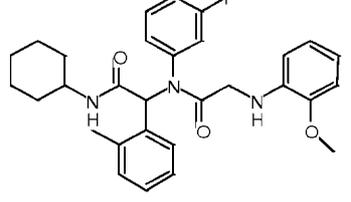
Comp. n°	Estructura
203	

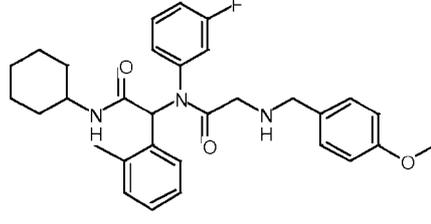
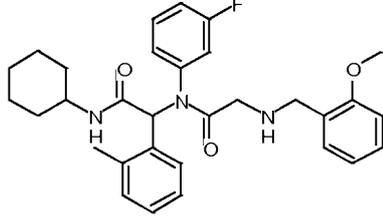
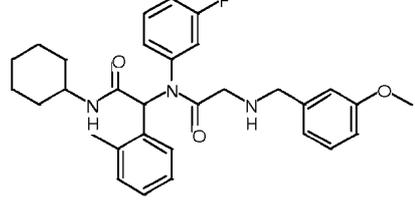
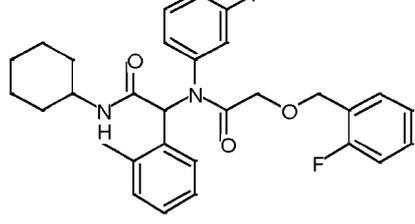
Comp. n°	Estructura
200	
201	
202	

Comp. n°	Estructura
204	
205	
206	

Comp. nº	Estructura
207	
208	
209	
210	

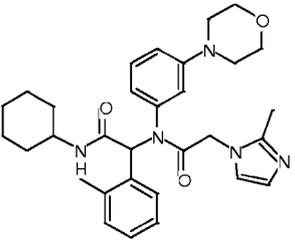
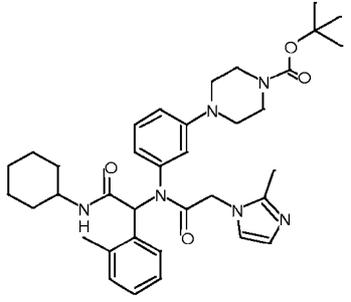
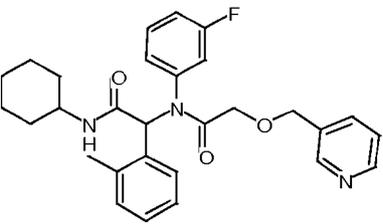
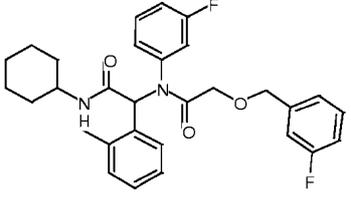
Comp. nº	Estructura
211	
212	
213	
214	

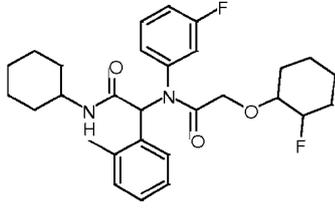
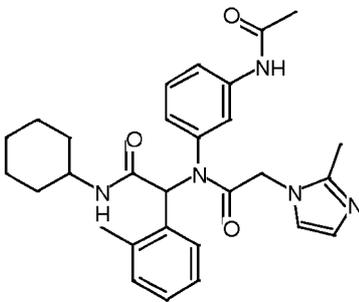
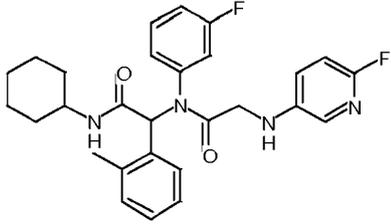
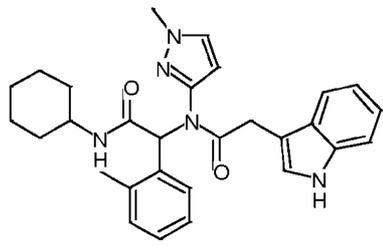
Comp. nº	Estructura
215	
216	
217	
218	

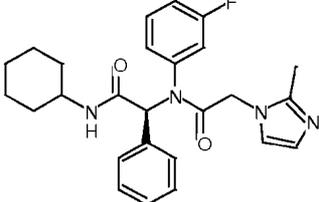
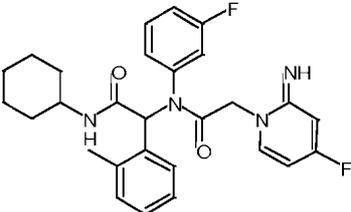
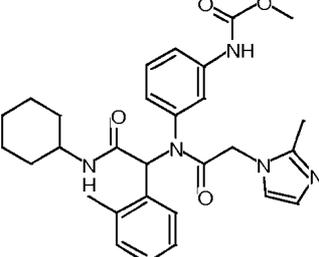
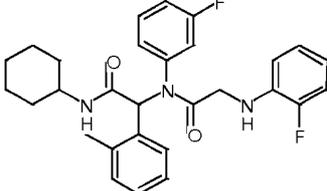
Comp. nº	Estructura
219	
220	
221	
222	

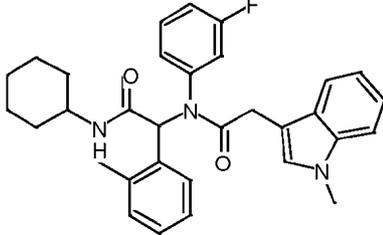
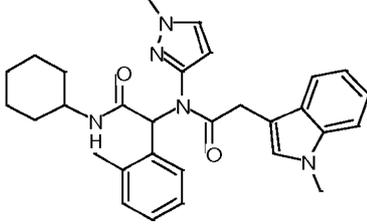
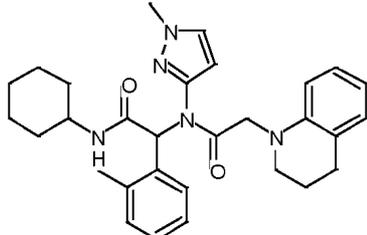
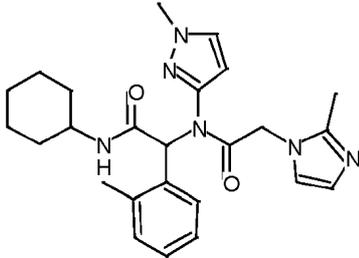
Comp. nº	Estructura
223	
224	
225	
226	

Comp. nº	Estructura
227	
228	
229	
230	

Comp. nº	Estructura
231	
232	
233	
234	

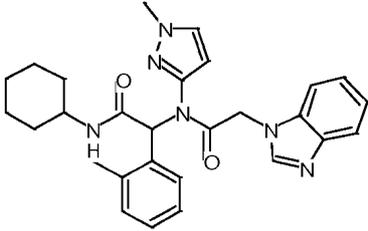
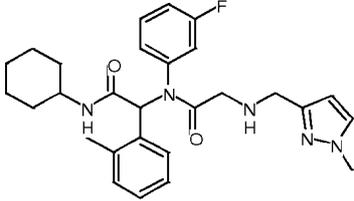
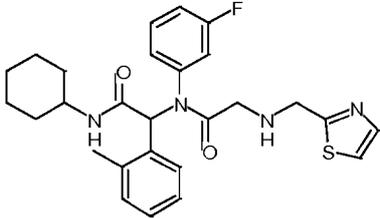
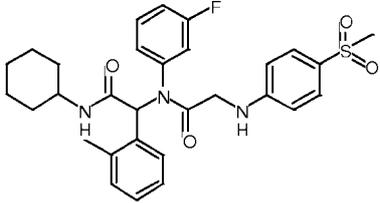
Comp. nº	Estructura
235	
236	
237	
238	

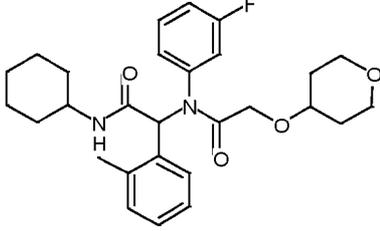
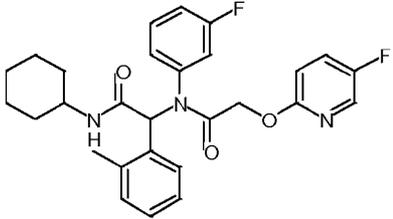
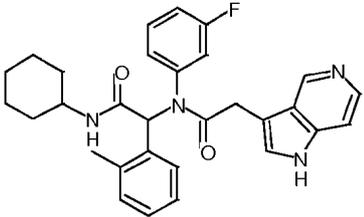
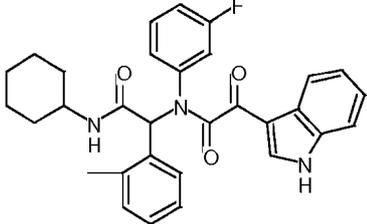
Comp. nº	Estructura
239	
240	
241	
242	

Comp. nº	Estructura
243	
244	
245	
246	

Comp. n°	Estructura
247	
248	
249	
250	

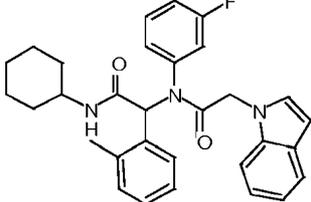
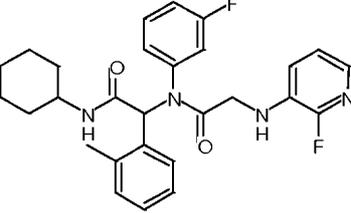
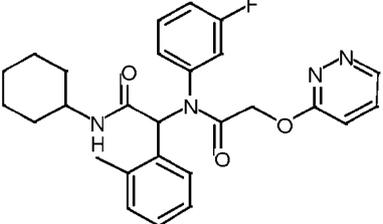
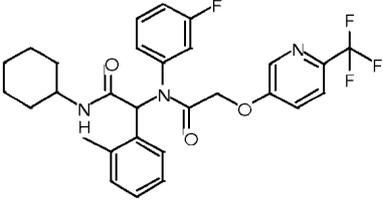
Comp. n°	Estructura
251	
252	
253	
254	

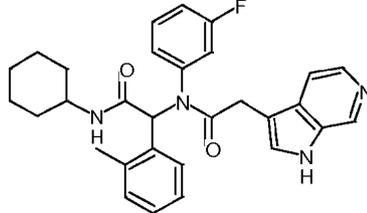
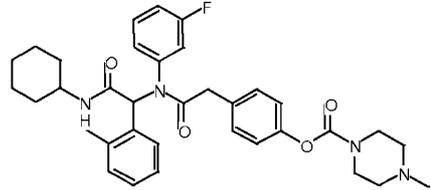
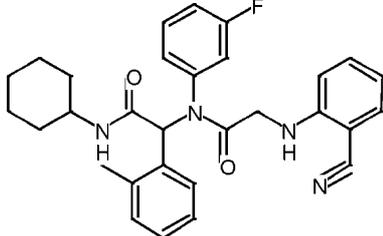
Comp. nº	Estructura
255	
256	
257	
258	

Comp. nº	Estructura
259	
260	
261	
262	

Comp. nº	Estructura
263	
264	
265	
266	

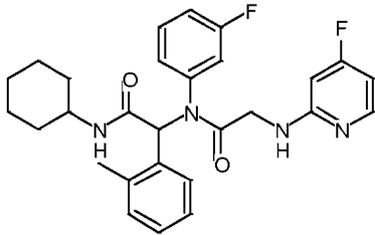
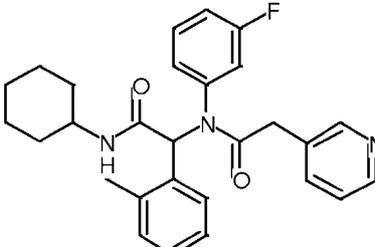
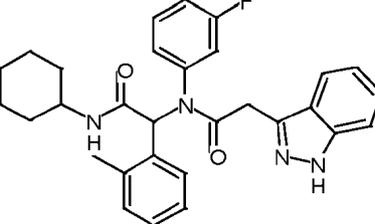
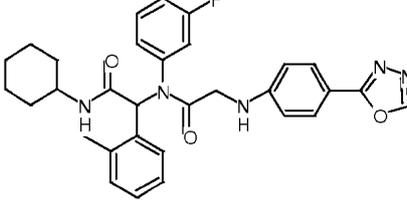
Comp. nº	Estructura
267	
268	
269	
270	

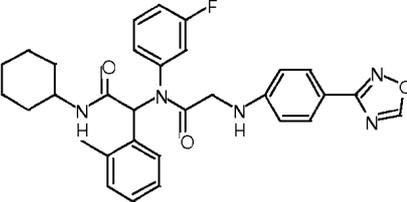
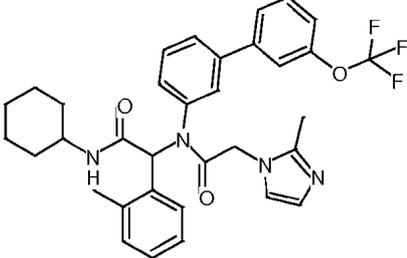
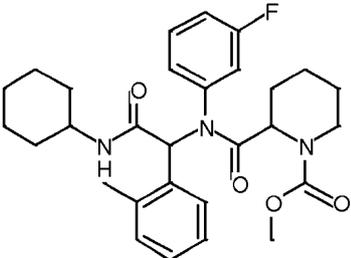
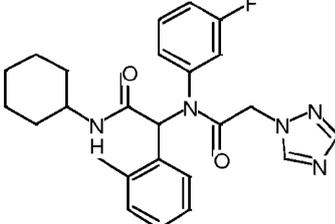
Comp. nº	Estructura
271	
272	
273	
274	

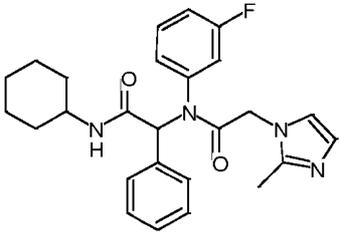
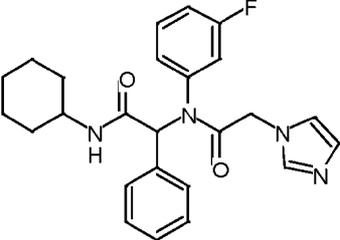
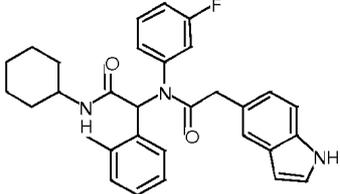
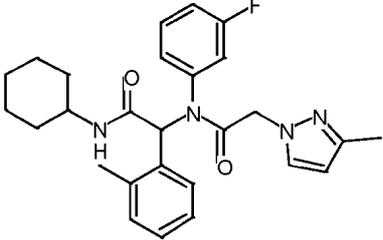
Comp. nº	Estructura
275	
276	
277	
278	

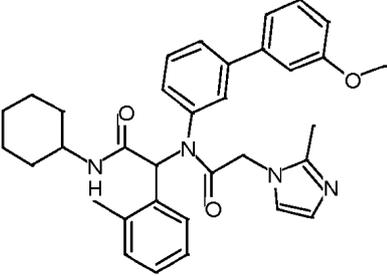
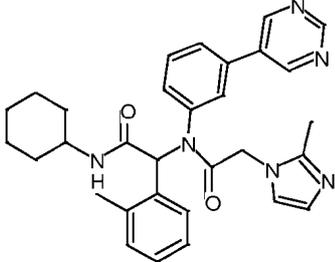
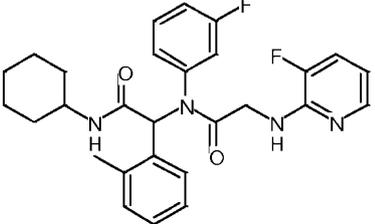
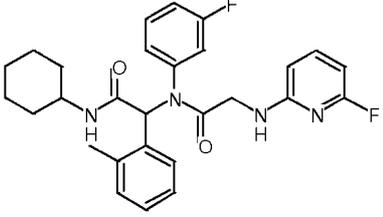
Comp. nº	Estructura
279	
280	
281	
282	

Comp. nº	Estructura
283	
284	
285	
286	

Comp. nº	Estructura
287	
288	
289	
290	

Comp. nº	Estructura
291	
292	
293	
294	

Comp. nº	Estructura
295	
296	
297	
298	

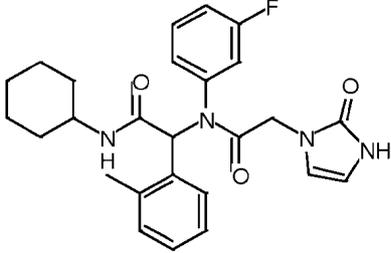
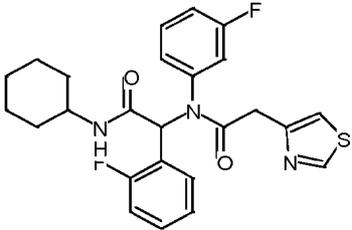
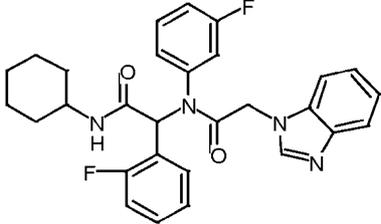
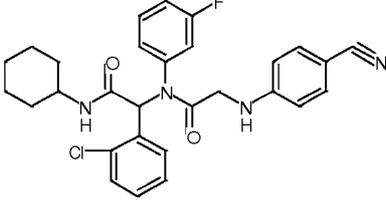
Comp. nº	Estructura
299	
300	
301	
302	

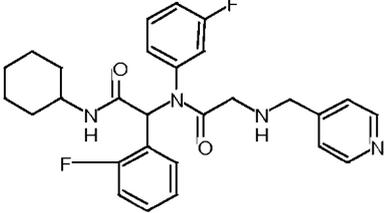
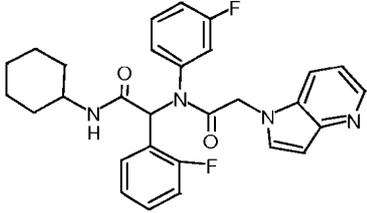
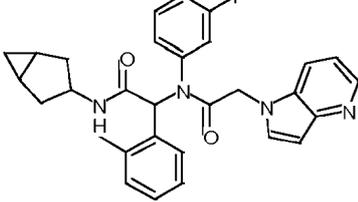
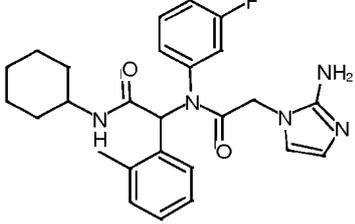
Comp. nº	Estructura
303	
304	
305	
306	

Comp. nº	Estructura
307	
308	
309	
310	

Comp. nº	Estructura
311	
312	
313	
314	

Comp. nº	Estructura
315	
316	
317	
318	

Comp. nº	Estructura
319	
320	
321	
322	

Comp. nº	Estructura
323	
324	
325	
326	

Comp. nº	Estructura
327	
328	
329	
330	

Comp. nº	Estructura
331	
332	
333	
334	

Comp. nº	Estructura
335	
336	
337	
338	

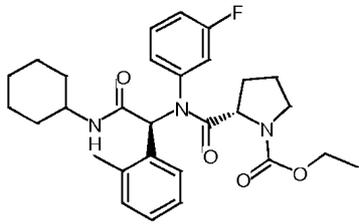
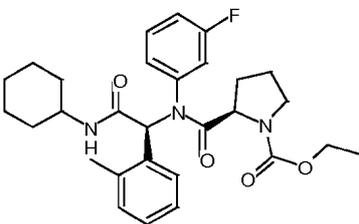
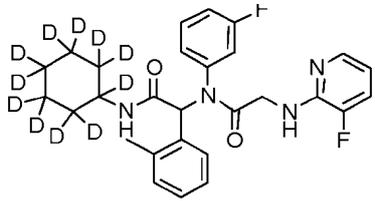
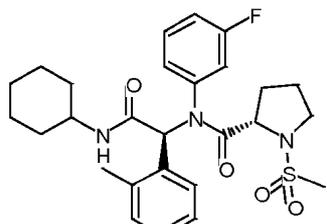
Comp. nº	Estructura
339	
340	
341	
342	

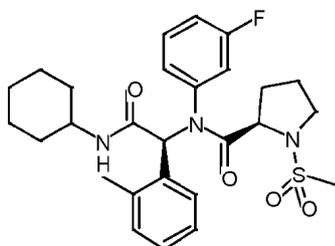
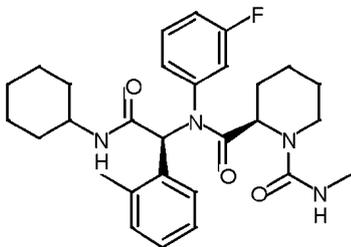
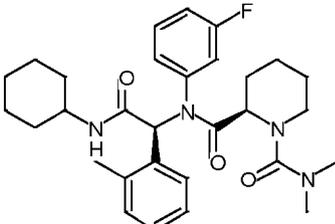
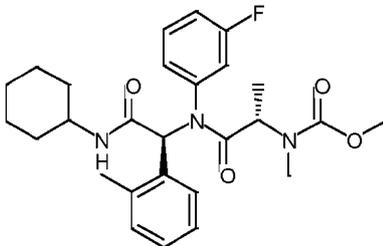
Comp. nº	Estructura
343	
344	
345	
346	

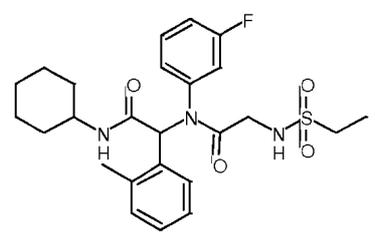
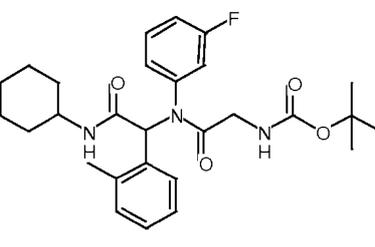
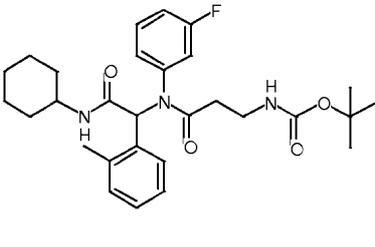
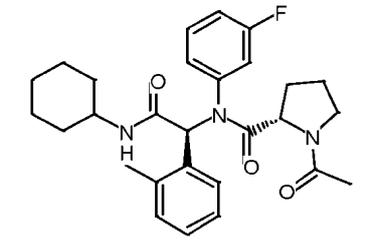
Comp. nº	Estructura
347	
348	
349	
350	

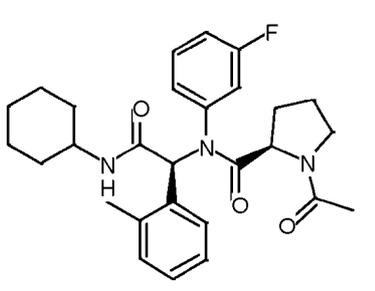
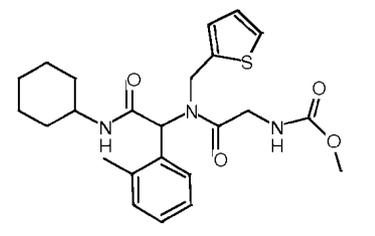
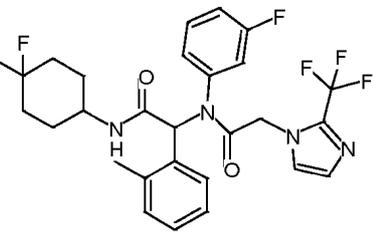
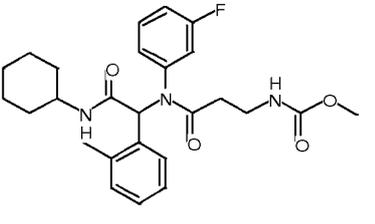
Comp. nº	Estructura
351	
352	
353	
354	

Comp. nº	Estructura
355	
356	
357	
358	

Comp. nº	Estructura
359	
360	
361	
362	

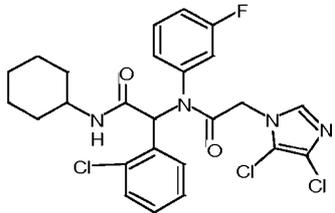
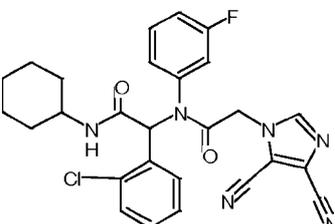
Comp. nº	Estructura
363	
364	
365	
366	

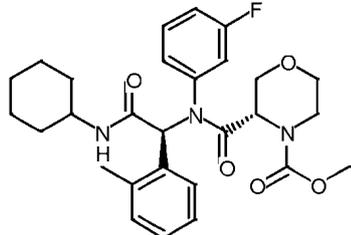
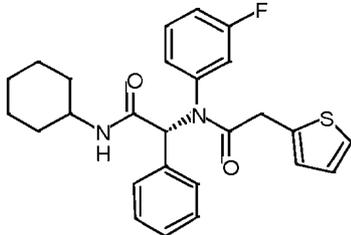
Comp. nº	Estructura
367	
368	
369	
370	

Comp. nº	Estructura
371	
372	
373	
374	

Comp. nº	Estructura
375	
376	
377	
378	

Comp. nº	Estructura
379	
380	
381	
382	

Comp. nº	Estructura
383	
384	

Comp. nº	Estructura
385	
386	

En otra realización, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos número 104, 126, 135, 140, 150, 155, 160, 161, 165, 173, 185, 186, 197, 198, 201, 202, 203, 210, 212, 213, 217, 218, 227, 228, 237, 240, 247, 253, 260, 265, 271, 272, 275, 276, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 297, 301, 306, 307, 311, 313, 314, 316, 320, 321, 322, 331, 334, 341, 344, 348, 351, 356, 359, 361, 366, 378, 381 y 385 de la tabla 2.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, aparecer en forma de racematos, mezclas racémicas, mezclas no racémicas y mezclas diastereoméricas, así como en forma de enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro posible enantiómero o estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en el presente documento, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, un 98 % o un 99 %. El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados. En la técnica se conocen métodos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado y pueden aplicarse como sea factible a compuestos finales o a materiales de partida o productos intermedios.

En una realización, cuando R^2 y R^9 son diferentes, el compuesto de fórmula I está enriquecido para una estructura o estructuras que tienen una estereoquímica seleccionada en el átomo de carbono que está unido a R^2 y R^9 . En una realización, la estereoquímica seleccionada en el átomo de carbono es R. En otra realización la estereoquímica seleccionada en el átomo de carbono es S. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en el estereoisómero específico en al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, un 98 % o un 99 %.

Los compuestos de fórmula I también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O y similares.

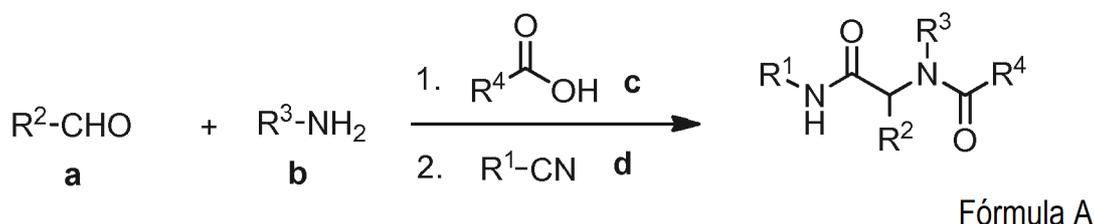
A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto divulgado se denomina o representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluso aunque solo pueda representarse una única forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos los productos de reacción). Todas esas formas isoméricas de dichos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento están expresamente incluidas en la presente invención.

Ciertos compuestos de la invención están disponibles en catálogos de compuestos comerciales y/o públicos, tal como los vendidos por Evotec AG (Hamburgo, Alemania) y sus filiales, Asinex Ltd (Moscú, Rusia) y sus filiales y en el National Institute of Health. Otros compuestos de la invención pueden sintetizarse por el técnico cualificado habitual usando métodos bien conocidos en la técnica, tal como a través de química de Ugi.

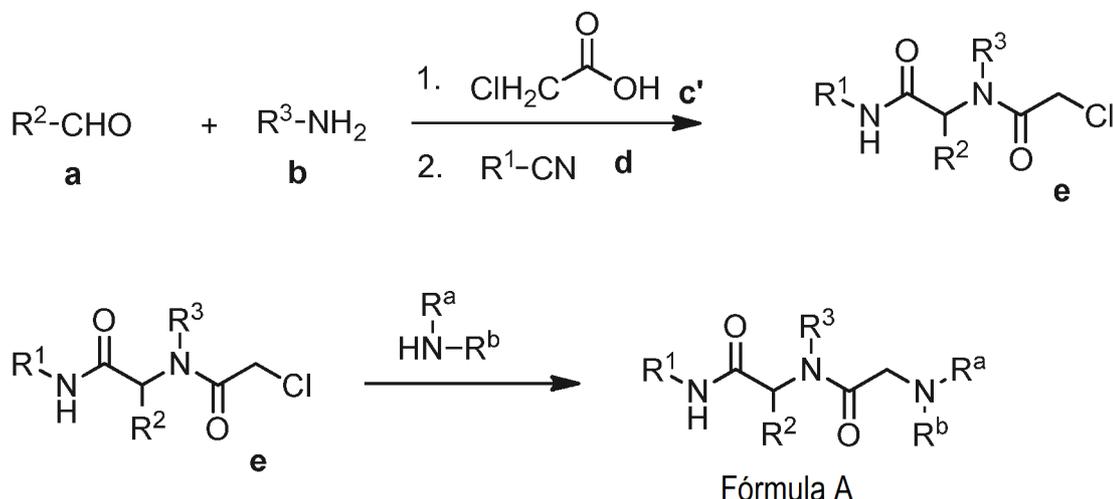
Por ejemplo, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con uno o más de los siguientes esquemas generales.

Esquema 1. Preparación de compuestos de fórmula A.



Los compuestos de fórmula A se prepararon haciendo reaccionar el aldehído de R²(a) con una amina de R³(b) en metanol. El ácido carboxílico de R⁴(c) y el ciano de R¹(d) se añaden después a la mezcla para producir un compuesto de la invención (más particularmente un compuesto de fórmula I-b o I-c). Se preparó la forma de sal de HCl del compuesto resultante mezclando el compuesto con HCl/Et₂O.

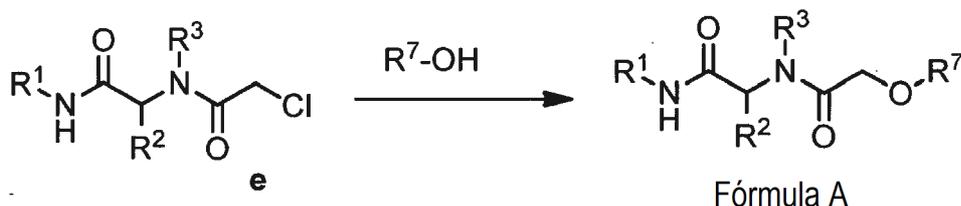
Esquema 2.



También se prepararon ciertos compuestos de fórmula A que comprenden una amina en R⁴ a partir de cloroacetilo e de acuerdo con el esquema 2. Se sintetizó cloroacetilo e de acuerdo con el esquema 1, usando ácido 2-cloroacético (c') en lugar del ácido carboxílico de R⁴. Después se usó cloroacetilo e para producir los compuestos de la invención que contienen aminas secundarias y terciarias en R⁴. En el esquema 2, R^a representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R^b representa -R⁶-R⁷, tal como esas variables se definen para la fórmula A; o R^a y R^b se toman juntos para formar un heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.

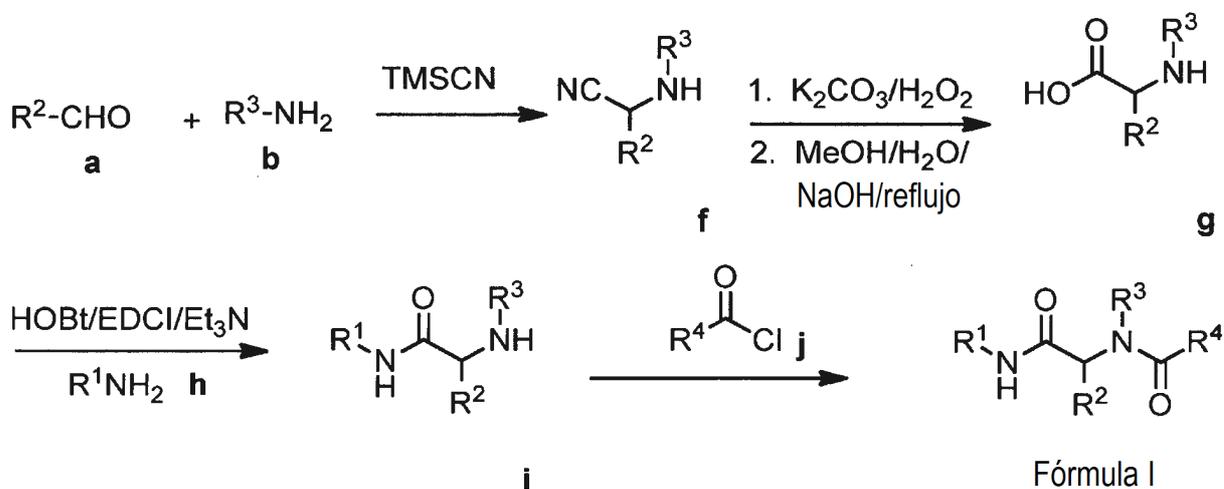
Se puede conseguir la reacción entre cloroacetilo e y la amina bajo diversas condiciones diferentes: a) en presencia de Et₃N en DCM y TBAI; b) por calentamiento a reflujo en presencia de Et₃N en tolueno en atmósfera de N₂; c) en presencia de NaI en acetona y calor moderado (por ejemplo, 70 °C); o d) en presencia de Et₃N en DMF.

Esquema 3



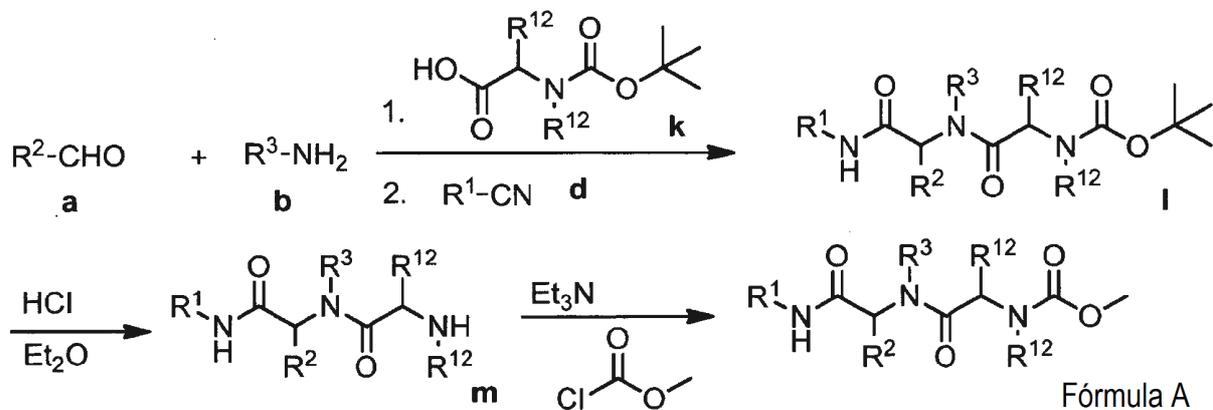
Se prepararon ciertos compuestos de fórmula A, en los que R^1 es $-CH_2-O-R^7$, a partir de cloroacetilo e y el hidroxilo R^7 apropiado. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de KOH y DMSO o en presencia de K_2CO_3 en MeCN, calentado a $40^\circ C$.

Esquema 4



Se producen ciertos compuestos de acuerdo con el esquema 4. El aldehído de R^2 (a) se combina con la amina de R^3 (b) en presencia de TMSCN para producir cianometilamina f. El resto ciano se convierte en el correspondiente ácido carboxílico g mediante reacción con K_2CO_3 y H_2O_2 , seguido de calentamiento por reflujo en NaOH y MeOH acuoso. Después se hace reaccionar la amina R^1 (h) con g en presencia de HOBT/EDCI/ Et_3N en DCM para producir i, que después se hace reaccionar con un derivado clorocarbonilo de R^4 para producir un compuesto de la invención.

Esquema 5



Se producen ciertos compuestos, en los que R^4 es $-C(R^{11})-N(R^{11})-O-CH_3$ o 1-metiloxicarbonilpirrolidin-2-ilo, de acuerdo con el esquema 5. En el esquema 5, cada R^{12} es independientemente hidrógeno o metilo o dos R^{12} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales están unidos respectivamente para

formar un anillo de piperidina o pirrolidina. En el esquema 5, se forma el derivado de t-butilo **I** de acuerdo con el esquema 1, usando ácido carboxílico **k** en lugar del ácido carboxílico de R⁴(**c**). El tratamiento de **I** con ácido produce amina **m**, que se convierte en el compuesto de fórmula A mediante tratamiento con cloroformiato de metilo.

5 Los compuestos producidos mediante cualquiera de los esquemas generales anteriormente expuestos pueden modificarse de forma adicional (por ejemplo, a través de la adición de sustituyentes a los anillos, etc.) para producir más compuestos de la invención. Los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas del presente documento representan variables que se definen por este medio de manera proporcional con las definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de los compuestos del presente documento, ya sea identificadas por el mismo nombre de variable (es decir, R¹, R², R³, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la técnica.

15 Entre los recursos químicos de un experto habitual en la técnica, están métodos adicionales para sintetizar compuestos de fórmula A y sus precursores sintéticos, incluyendo los de rutas que no se muestran de forma explícita en los esquemas del presente documento, además de los expuestos en los ejemplos específicos. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables e incluyen, por ejemplo, los descritos en Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L *et al.*, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son solamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables.

25 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se tratan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

30 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos, tales como Ca²⁺ y Mg²⁺ y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Ejemplos de algunos iones amonio sustituido adecuados son aquellos 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 amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

40 Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los ácidos orgánicos siguientes: 2-acetioxi benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los ácidos poliméricos siguientes: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye formas salinas del mismo.

50 **Composiciones y rutas de administración**

Los compuestos utilizados en los métodos descritos en el presente documento pueden formularse junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, tales composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o los

síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en el presente documento.

La expresión "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye su actividad farmacológica y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los vehículos, adyuvantes y soportes farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, de sus siglas en inglés) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica como Tweens u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. También pueden utilizarse ventajosamente ciclodextrinas tales como, α -, β - y γ - ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilociclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o soporte no tóxico convencional farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministrar. El término parenteral tal como se utiliza en el presente documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente utilizados, como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando las suspensiones acuosas y/o emulsiones se administran por vía oral, el principio activo que puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa se combina con agentes de emulsión y/o de suspensión. Si se desea, pueden añadirse algunos agentes endulzantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura del recto y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los compuestos activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los compuestos activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuestos de polioxipropileno polioxietileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos también se incluyen en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la materia. Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional se encontrarían presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100 % y más preferentemente entre aproximadamente 5 a 95 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, de los compuestos de la presente invención. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con los compuestos de la presente invención en una única composición.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intrarterial, subdermal, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, transmucosal, por vía tópica, en una preparación oftálmica o mediante inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco en particular. Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o establecido. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, tales preparaciones contienen de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis más bajas o más altas que las mencionadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, afección o síntomas y el juicio del médico tratante.

Tras la mejora de la afección de un sujeto, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el cual la afección mejorada se retiene cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Los sujetos pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de fórmula I o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento, pueden comprender además otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

Métodos de uso

Se proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir una actividad de IDH1 mutante que comprende poner en contacto a un sujeto que lo necesita, un compuesto de fórmula I, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el mutante IDH1 tiene una mutación R132X. En un aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132 H.

También se proporcionan compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un cáncer caracterizados por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite (a) un compuesto de fórmula I, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un

5 vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 que tiene una mutación R132X. En un aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132 H. Se puede analizar un cáncer mediante la secuenciación de muestras celulares para determinar la presencia de una mutación en el aminoácido 132 de IDH1.

10 En determinadas realizaciones, el cáncer a tratar se caracteriza adicionalmente por niveles elevados de 2HG. En un aspecto de la presente realización, la eficacia del tratamiento del cáncer se monitoriza mediante la medición de los niveles de 2HG en el sujeto. Normalmente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en el que un nivel elevado es indicativo del uso del compuesto de Fórmula I para tratar el cáncer. Una vez que se establecen los niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento para

15 establecer la eficacia. En determinadas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante el curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Normalmente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento del

20 cáncer, como la reducción en el número y tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas al cáncer, la mejora en la salud general del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que están asociadas con la eficacia del tratamiento del cáncer.

El 2HG se puede detectar en una muestra mediante LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recolectar y

25 almacenar a -80 grados Celsius antes de LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Se puede utilizar una variedad de diferentes métodos de separación por cromatografía líquida (LC, de sus siglas en inglés). Cada método se puede acoplar mediante ionización por electropulverización negativa (ESI, -3.0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM), con parámetros MS optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar mediante

30 cromatografía de fase inversa utilizando tributil-amina 10 mM como agente de emparejamiento iónico en la fase móvil acuosa, de acuerdo con una variante de un método descrito anteriormente (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de los metabolitos de TCA: t = 0, B al 50 %; t = 5, B al 95 %; t = 7, B al 95 %; t = 8, B al 0 %, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de metanol al 100%. Otro método es específico para 2-hidroxiglutarato, que ejecuta un gradiente lineal rápido de B al 50 % -95 % (tampones como se definió

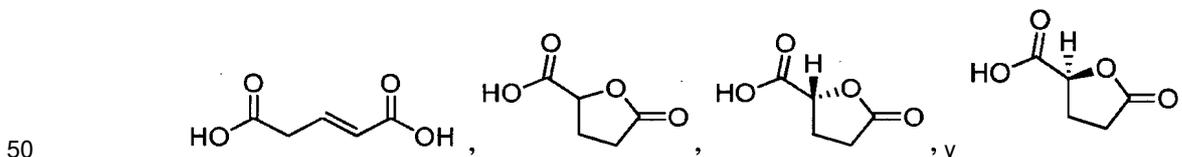
35 anteriormente) durante 5 minutos. Como columna se puede utilizar un Synergi Hydro-RP, 100 mm x 2 mm, tamaño de partícula de 2,1 µm (Phenomex), como se describe anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante la comparación de áreas de picos con patrones de metabolitos puros a concentraciones conocidas. Los estudios de flujo de metabolitos de ¹³C-glutamina se pueden realizar como se describe, por ejemplo, en Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

40 En una realización, el 2HG se evalúa directamente.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realizar el método analítico. A modo de ejemplo, tal derivado puede ser un derivado formado en el análisis de MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, como se formó en el análisis de MS.

45 En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan, o se reducen, como resultado de la presencia de 2HG, como el glutarato o el glutamato que se correlacionarán con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Los derivados de 2HG ejemplares incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



En una realización, el cáncer es un tumor en el que al menos el 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % de las células

tumorales portan una mutación IDH1 en el momento del diagnóstico o tratamiento.

En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en el que la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de la presente realización, la mutación IDH1 es una mutación R132X. En otro aspecto de la presente realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132 H o R132C. Se puede analizar un cáncer mediante la secuenciación de muestras de células para determinar la presencia y la naturaleza específica de (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente en) una mutación en el aminoácido 132 de IDH1.

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH1 en los que la mutación IDH1 dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular las mutaciones R132H de IDH1, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cáncer, sin tener en cuenta su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por lo tanto, los compuestos y compuestos para su uso en los métodos de la presente invención son útiles para tratar el tipo de cáncer que se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparte tal actividad y en particular una mutación IDH1 R132H.

Los compuestos para su uso en los métodos descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar un cáncer, por ejemplo, los descritos por el Instituto Nacional del Cáncer. Se puede evaluar un cáncer para determinar si contiene un mutante IDH utilizando un método descrito en el presente documento. Los cánceres ejemplares descritos por el Instituto Nacional del Cáncer incluyen: Leucemia linfoblástica aguda en adultos; Leucemia linfoblástica aguda infantil; Leucemia mieloide aguda en adultos; Carcinoma adrenocortical; Carcinoma adrenocortical infantil; Linfoma relacionado con SIDA; Malignencias relacionadas con SIDA; Cáncer de ano; Astrocitoma cerebeloso infantil; Astrocitoma cerebral infantil; Cáncer del conducto biliar extrahepático; Cáncer de vejiga; Cáncer de vejiga infantil; Cáncer óseo, Osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; Glioma del tronco encefálico infantil; Tumor cerebral en adultos; Tumor cerebral, Glioma del tronco encefálico infantil; Tumor cerebral, Astrocitoma cerebeloso infantil; Tumor cerebral, Astrocitoma cerebral/Glioma maligno infantil; Tumor cerebral, Ependimoma infantil; Tumor cerebral, Meduloblastoma infantil; Tumor cerebral, Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales infantil; Tumor cerebral, Glioma de la vía óptica e hipotalámico infantil; Tumor cerebral infantil (otro); Cáncer de mama; Cáncer de mama y el embarazo; Cáncer de mama infantil; Cáncer de mama en hombres; Adenomas bronquiales/carcinoides infantil; Tumores carcinoides infantil; Tumor carcinoide gastrointestinal; Carcinoma adrenocortical; Carcinoma de células de los islotes; Carcinoma de sitio primario desconocido; Linfoma del sistema nervioso central primario; Astrocitoma cerebeloso infantil; Astrocitoma cerebral/Glioma maligno infantil; Cáncer de cuello uterino; Cánceres infantiles; Leucemia linfocítica crónica; Leucemia mielógena crónica; Trastornos crónicos mieloproliferativos; Sarcoma de células claras de vainas tendinosas; Cáncer de colon; Cáncer colorrectal infantil; Linfoma cutáneo de linfocitos T; Cáncer de endometrio; Ependimoma infantil; Cáncer epitelial ovárico; Cáncer de esófago; Cáncer de esófago infantil; Familia de tumores de Ewing; Tumor de células germinales extracraneales infantil; Tumor de células germinales extragonadales; Cáncer del conducto biliar extrahepático; Cáncer ocular, Melanoma intraocular; Cáncer ocular, Retinoblastoma; Cáncer de vesícula biliar; Cáncer gástrico (estómago); Cáncer gástrico (estómago) infantil; Tumor carcinoide gastrointestinal; Tumor de células germinales extracraneal infantil; Tumor de células germinales extragonadal; Tumor de células germinales ovárico; Tumor trofoblástico gestacional; Glioma, tallo cerebral infantil; Glioma, vía óptica infantil e hipotalámica; Leucemia de células pilosas; Cáncer de cabeza y cuello; Cáncer hepatocelular (hígado) en adulto (primario); Cáncer hepatocelular (hígado) infantil (primario); Linfoma de Hodgkin en adultos; Linfoma de Hodgkin infantil; Linfoma de Hodgkin durante el embarazo; Cáncer hipofaríngeo; Glioma hipotalámico y de la vía óptica infantil; Melanoma intraocular; Carcinoma de células de islote (páncreas); Sarcoma de Kaposi; Cáncer de riñón; Cáncer de laringe; Cáncer de laringe infantil; Leucemia linfoblástica aguda en adultos; Leucemia linfoblástica aguda infantil; Leucemia mieloide aguda en adultos; Leucemia mieloide aguda infantil; Leucemia linfocítica crónica; Leucemia mielógena crónica; Leucemia de células pilosas; Cáncer de labio y de la cavidad oral; Cáncer de hígado en adulto (primario); Cáncer de hígado infantil (primario); Cáncer de pulmón no microcítico; Cáncer de pulmón microcítico; Leucemia linfoblástica aguda de adulto; Leucemia linfoblástica aguda infantil; Leucemia linfocítica crónica; Linfoma relacionado con SIDA; Linfoma del sistema nervioso central (primario); Linfoma cutáneo de linfocitos T; Linfoma de Hodgkin en adultos; Linfoma de Hodgkin infantil; Linfoma de Hodgkin durante el embarazo; Linfoma no de Hodgkin en adultos; Linfoma no de Hodgkin infantil; Linfoma no de Hodgkin durante el embarazo; Linfoma del sistema nervioso central primario; Macroglobulinemia de Waldenstrom; Cáncer de mama masculino; Mesotelioma maligno en adultos; Mesotelioma maligno infantil; Timoma maligno; Meduloblastoma infantil; Melanoma; Melanoma intraocular; Carcinoma de células de Merkel; Mesotelioma maligno; Cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto; Síndrome de neoplasia endocrina múltiple infantil; Mieloma múltiple/Neoplasia de células plasmáticas; Micosis fungoides; Síndromes mielodisplásicos; Leucemia mielógena crónica; Leucemia mieloide aguda infantil; Mieloma múltiple; Trastornos mieloproliferativos crónicos; Cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal; Cáncer nasofaríngeo; Cáncer nasofaríngeo infantil; Neuroblastoma; Linfoma no de Hodgkin en adultos; Linfoma no de Hodgkin infantil; Linfoma no de Hodgkin durante el embarazo; Cáncer broncopulmonar no microcítico, Cáncer oral infantil; Cáncer de la cavidad oral y el labio; Cáncer orofaríngeo; Osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; Cáncer de ovarios infantil; Cáncer epitelial de ovario; Tumor de células germinales ováricas; Tumor ovárico de bajo potencial

5 maligno; Cáncer pancreático; Cáncer pancreático infantil; Cáncer pancreático de células de los islotes; Cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal; Cáncer paratiroideo; Cáncer de pene; Feocromocitoma; Tumores neuroectodérmicos primitivos pineales y supratentoriales infantil; Tumor de la pituitaria; Neoplasia de células plasmáticas/Mieloma múltiple; Blastoma pleuropulmonar; Cáncer de mama y embarazo; Linfoma de Hodgkin y embarazo; Linfoma no de Hodgkin y embarazo; Linfoma del sistema nervioso central primario; Cáncer de hígado primario en adultos; Cáncer de hígado primario infantil; Cáncer de próstata; Cáncer de recto; Cáncer de células renales (riñón); Cáncer de células renales infantil; Cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter; Retinoblastoma; Rhabdomyosarcoma infantil; Cáncer de las glándulas salivales; Cáncer de las glándulas salivales infantil; Familia de tumores del sarcoma Ewing; Sarcoma de Kaposi; Sarcoma (Osteosarcoma)/histiocitoma fibroso
 10 maligno de hueso; Sarcoma Rhabdomyosarcoma infantil; Sarcoma de tejidos blandos en adultos; Sarcoma de tejidos blandos infantil; Síndrome de Sezary; Cáncer de piel; Cáncer de piel infantil; Cáncer de piel (melanoma); Carcinoma de piel de células de Merkel; Cáncer broncopulmonar microcítico; Cáncer del intestino delgado; Sarcoma de tejidos blandos en adultos; Sarcoma de tejidos blandos infantil; Cáncer escamoso de cuello con primario oculto metastásico; Cáncer de estómago (gástrico); Cáncer de estómago (gástrico) infantil; Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales infantil; Linfoma de linfocitos T cutáneo; Cáncer de testículos; Timoma infantil; Timoma maligno; Cáncer de tiroides; Cáncer de tiroides infantil; Cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter; Tumor trofoblástico gestacional; Cáncer de sitio primario desconocido infantil; Cánceres inusuales infantil; Cáncer de células de transición del uréter y la pelvis renal; Cáncer de la uretra; Sarcoma uterino; Cáncer de vagina; Glioma de la vía óptica e hipotalámico infantil; Cáncer de vulva; Macro globulinemia de Waldenstrom; y Tumor de Wilms. Las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente también se pueden tratar o prevenir de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Los compuestos para su uso en los métodos descritos en el presente documento son útiles para tratar el cáncer del sistema nervioso, por ejemplo, tumor cerebral, por ejemplo, glioma, *por ejemplo*, glioblastoma multiforme (GBM). Los gliomas, un tipo de tumores cerebrales, se pueden clasificar de grado I a grado IV según los criterios histopatológicos y clínicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los gliomas de grado I de la OMS a menudo se consideran benignos. Los gliomas de grado II o III de la OMS son invasivos, progresan a lesiones de grado más alto. Los tumores de grado IV de la OMS (glioblastomas) son la forma más invasiva. Los tumores cerebrales ejemplares incluyen, por ejemplo, tumor astrocítico (*por ejemplo*, astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, astrocitoma, glioblastoma de células gigantes, glioblastoma, glioblastoma secundario, glioblastoma primario en adultos, y glioblastoma pediátrico primario); tumor oligodendroglioma (por ejemplo, oligodendroglioma y oligodendroglioma anaplásico); tumor oligoastrocítico (por ejemplo, oligoastrocitoma y oligoastrocitoma anaplásico); ependimoma (por ejemplo, ependimoma mixopapilar y ependimoma anaplásico); meduloblastoma; tumor neuroectodérmico primitivo, schwannoma, meningioma, meningioma metatípico, meningioma anaplásico; y adenoma hipofisario. Cánceres ejemplares se describen en Acta Neuropathol (2008) 116: 597-602 y N Engl J Med. 19 de febrero de 2009; 360(8):765-73.

En una realización, el cáncer es glioblastoma.

En una realización, el cáncer es paragangliomas.

En una realización, el cáncer es fibrosarcoma.

40 En una realización, el cáncer es cáncer de próstata, *por ejemplo*, etapa T1 (*por ejemplo*, T1a, T1b y T1c), T2 (*por ejemplo*, T2a, T2b y T2c), T3 (*por ejemplo*, T3a y T3b) y T4, en el sistema de estadificación TNM. En realizaciones, el cáncer de próstata es de grado G1, G2, G3 o G4 (donde un número más alto indica una mayor diferencia con el tejido normal). Los tipos de cáncer de próstata incluyen, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, carcinoma microcítico, carcinoma escamoso, sarcomas y carcinoma de células de transición. En un aspecto de la presente
 45 realización, el trastorno es cáncer de próstata localizado o metastásico, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata.

En una realización, el trastorno es un cáncer hematológico, por ejemplo, una leucemia, por ejemplo, AML o leucemia linfoblástica aguda ("ALL", de sus siglas en inglés). En un aspecto de la presente realización, el cáncer es ALL (*por ejemplo*, una forma adulta o pediátrica). En un aspecto de la presente realización, el cáncer es B-ALL o TALL

50 Se sabe que las mutaciones IDH1 R132X ocurren en determinados tipos de cánceres como se indica en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3. Mutaciones IDH asociadas con determinados cánceres

Tipo de cáncer	Mutación IDH1 R132X	Tipo de tumor
tumores cerebrales	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
	R132S	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132L	tumor primario
	R132V	tumor primario
fibrosarcoma	R132C	línea celular de fibrosarcoma HT1080
Leucemia mieloide aguda (AML)	R132H	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132C	tumor primario
Cáncer de próstata	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	tumor primario
paragangliomas	R132C	tumor primario

Por consiguiente, en una realización, el cáncer es un cáncer seleccionado de uno cualquiera de los tipos de cáncer enumerados en la Tabla 3, y la mutación IDH R132X es una o más de las mutaciones IDH1 R132X enumeradas en la Tabla 3 para ese tipo de cáncer en particular.

- 5 Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

- 10 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula A, I, I-a, I-b, I-c o II o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad, estadio y/u otro fenotipo del cáncer.

- 15 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula A, I, I-a, I-b, I-c o II o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo IDH1 del cáncer. Esto puede lograrse mediante métodos ordinarios en la materia, tal como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

- 20 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula A, I, I-a, I-b, I-c o II o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis electroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, *por ejemplo*, medición MRI y/o MRS, análisis de muestras de líquidos corporales, tal como análisis del líquido del suero o de médula espinal, o mediante el análisis de material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopía de masas.

Terapias de combinación

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la etapa adicional de coadministrar a un sujeto que lo necesite una segunda terapia, por ejemplo, un agente terapéutico adicional contra el cáncer o un tratamiento adicional contra el cáncer. Los agentes terapéuticos adicionales contra el cáncer ejemplares incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los tratamientos adicionales contra el cáncer incluyen, por ejemplo: cirugía y radioterapia. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

El término "coadministración" como se usa en el presente documento con respecto a un agente terapéutico adicional contra el cáncer significa que el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede administrarse junto con un compuesto de la presente invención como parte de una forma de dosificación única (como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se describe anteriormente) o como formas de dosificación múltiple separadas. Como alternativa, el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede administrarse antes, consecutivamente o después de la administración de un compuesto de la presente invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como el segundo agente(s) terapéutico(s) se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento durante un curso de tratamiento. El término "coadministración" como se usa en el presente documento con respecto a un tratamiento adicional contra el cáncer significa que el tratamiento adicional contra el cáncer puede ocurrir antes, consecutivamente, simultáneamente o después de la administración de un compuesto de la presente invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de quimioterapia. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno fusiforme, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinoína, alretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido arsénico, asparaginasa, atrasetán, belotecán, Bexarotene, bendamustina, bleomicina, Bortezomib, Busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carbocina, carmofur, Carmustina, Celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, demecolcina, Docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de Gliadel, hidroxycarbamida, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, Irinotecan, irofulveno, Ixabepilona, Larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorrubicina liposomal, lonidamina, lomustina, Larotaxel, manosulfán, masoprocol, melfalán, mercaptopurina, Mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitogazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, Omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarrubicina, pixantrona, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, ceradenovec sitimagén, estrataplino, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triazicuona, trietilenomelamina, triplatino, Tretinoína, treosulfán, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, dos o más agentes de quimioterapia se utilizan como quimioterapia de combinación.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye la utilización de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos destacados son los inhibidores de la tirosina quinasa, tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, y vandetanib, y también inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) que se usa normalmente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab que se usan normalmente en una variedad de tumores malignos de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen Aflibercept y Denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede utilizar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, una biguanida

tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos como "dispositivos de orientación" que se pueden unir a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) finalmente destruyen la célula cancerosa si el núclido se desintegra en la proximidad de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al sistema inmunitario del sujeto a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra los tumores incluyen la inmunoterapia intravesicular con BCG para el cáncer de vejiga superficial y la utilización de interferones y otras citoquinas para inducir una respuesta inmune en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante a menudo atacarán el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden utilizar en combinación con un compuesto o composición descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos tipos de cáncer se puede inhibir proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cáncer de mama y próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas hormonales, como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden utilizar en combinación con un compuesto o una composición descrita en el presente documento.

Otras posibles modalidades terapéuticas adicionales incluyen imatinib, terapia génica, vacunas peptídicas y de células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos y anticuerpos radiomarcados.

25 Ejemplos

Listado de abreviaturas

Genera 46

anh.	anhidro
conc.	concentrado
ac.	acuoso
min	minuto o minutos
ml	mililitro
mmol	milimol o milimoles
mol	mol o moles
MS	espectrometría de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía de capa fina
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HPLC prep.	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa

-Espectro

Hz	hertz
δ	desplazamiento químico
J	constante de acoplamiento
s	singlete
d	doblete
t	triplete
^c	cuadruplete
m	multiplete
br	ancho
cd	cuadruplete de <i>dobletes</i>

dq	doblete de quintupletes
dd	<i>doblete de dobles</i>
dt	<i>doblete de tripletes</i>

Disolventes y reactivos

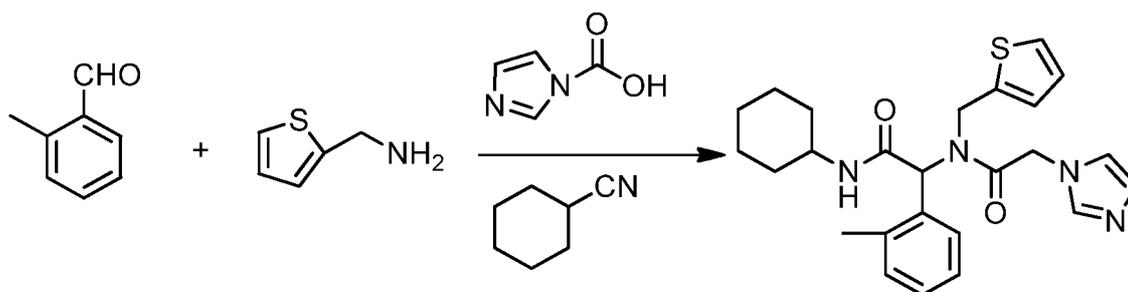
CHCl ₃	cloroformo
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DME	1,2-dimetoxietano
CCl ₄	tetracloruro de carbono
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
MeOH	alcohol metílico
MeCN	acetonitrilo
PE	éter de petróleo
THF	tetrahidrofurano
AcOH	ácido acético
HClO ₄	ácido perclórico
HCOOH	ácido fórmico
t-BuOH	<i>terc</i> -butanol
SOCl ₂	dicloruro de tionilo
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
KOH	hidróxido potásico
NaOH	hidróxido sódico
LiOH·H ₂ O	hidróxido de litio monohidrato
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
TFA	ácido trifluoroacético
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaBH ₄	borohidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
LiHMDS	hexametildisililamida de litio
NaHMDS	hexametildisililamida de sodio
LAH	hidruro de litio y aluminio
NaBH ₄	borohidruro sódico
LDA	diisopropilamida de litio
PPh ₃	trifenilfosfina
ZnEt ₂	dietilcinc
Et ₃ N	triethylamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetra-metiluronio
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1']-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TEBA	cloruro de benciltrietilamonio
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
NMP	1-metil-pirrolidin-2-ona
MsCl	cloruro de metanosulfonilo

DPPA	difenilfosforil azida
Pd(OH) ₂	hidróxido de paladio (II)
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre

Notas experimentales generales

En los ejemplos siguientes, los reactivos (productos químicos) se compraron a proveedores comerciales (tales como Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se usaron sin purificación adicional. Se realizó cromatografía ultrarrápida en un Ez Purifier III mediante una columna con partículas de gel de sílice de 200-300 mesh. Las placas de cromatografía de capa fina (TLC) preparativa y analítica eran HSGF 254 (0,15-0,2 mm de espesor, Shanghai Anbang Company, China). Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en un Bruker AMX-300 o un AMX-300 RMN (Bruker, Suiza). El desplazamiento químico se indicó en partes por millón (ppm, δ) con respecto a tetrametilsilano. Los espectros de masas se producen con ionización por electropulverización (ESI) mediante un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters, EE.UU). Los cromatógrafos de HPLC se registraron en una cromatografía líquida Agilent 1200 (Agilent, EE.UU, columna: Ultimate 4,6 mmx50 mm, 5 μ M, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un sintetizador de microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

Ejemplo 1. Preparación de N-ciclohexil-2-[(2-imidazol-1-il-acetil)-tiofen-2-ilmetil-amino]-2-o-tolil-acetamida (compuesto 204) y su sal de HCl. Se preparó el compuesto 204 de acuerdo con el esquema 1 anterior, usando el protocolo siguiente.

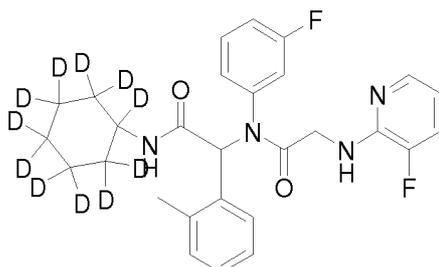


Etapa A: Compuesto 204. Se agitó a TA una mezcla de 2-metil-benzaldehído (193 mg, 1,61 mmol) y tiofen-2-il-metilamina (182 mg, 1,61 mmol) en MeOH (4 ml) durante 30 minutos. Se añadió ácido imidazol-1-il-acético (202 mg, 1,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadió isocianuro de ciclohexilo (176 mg, 1,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El precipitado se filtró y se lavó con MeOH para proporcionar el producto deseado (463 mg, 64 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 451,2 (M+1)⁺.

Etapa B: Compuesto 204 sal de HCl. Se agitó a temperatura ambiente el compuesto 204 (460 mg, 1,02 mmol) en HCl/Et₂O (5 M, 20 ml) durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró y el sólido se trató con Et₂O para dar la sal de HCl (350 mg, 70 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,43 (s, 1H), 9,15-9,04 (m, 1H), 8,28-8,05 (m, 1H), 7,64-6,23 (m, 10H), 5,95-4,41 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,30-0,71 (m, 5H); MS: 451,1 (M+1)⁺.

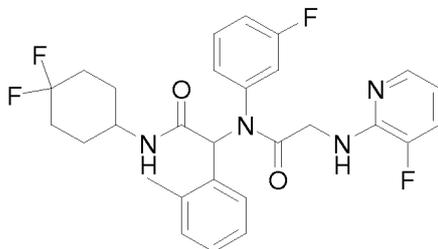
Los análogos siguientes se sintetizaron mediante el procedimiento expuesto en el esquema 1, usando el aldehído de R²(a), la amina de R³(b), el ácido carboxílico de R⁴(c) y el ciano de R¹ (d) apropiados, usando los reactivos y disolventes expuestos en la etapa A anterior y purificados mediante diversos métodos incluyendo TLC, cromatografía, HPLC o HPLC quirál. La sal de HCl correspondiente se preparó como se indica en la etapa B anterior.

Compuesto 361



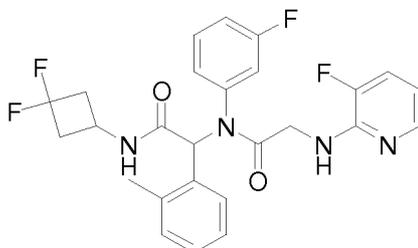
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (a, 1H), 7,16-7,09 (m, 4H), 6,93-6,78 (m, 3H), 6,50 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,88 (dc, 2H), 2,39 (s, 3H); MS: 504,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 342



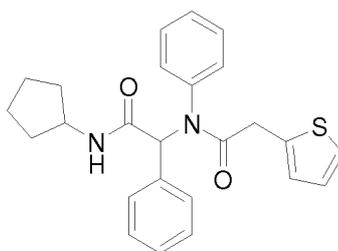
5 RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d_4): δ 7,66 (d, 2H), 7,17-6,95 (m, 4H), 6,86-6,67 (m, 4H), 6,49 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,95-1,74 (m, 6H), 1,52-1,34 (m, 2H); MS: 529,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 379



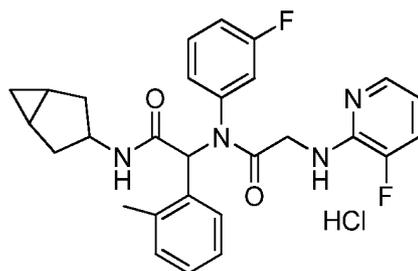
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,60 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, $J = 4,8$), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,19-7,05 (s, 4H), 6,90 (t, 1H, $J = 4,0$), 6,67-6,56 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 4,11 (a, 1H), 3,96 (dd, 1H, $J = 15,2, 3,2$), 3,62 (dd, 1H, $J = 15,2, 3,2$), 2,95 (a, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,31-1,18 (m, 4H); MS: 500,7 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 17



15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,22-7,09 (m, 9H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,71-6,70 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,73-5,70 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 5H), 1,40-1,35 (m, 2H); 419,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

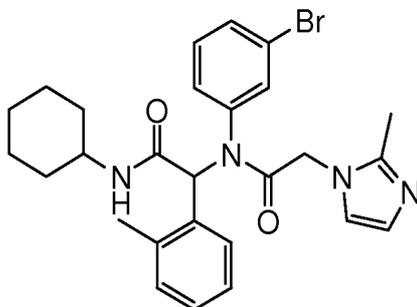
Compuesto 333 (sal de HCl)



RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8,12 (a, 1H), 7,82 (a, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,16-6,82 (m, 7H), 6,35 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,33 (a, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H),

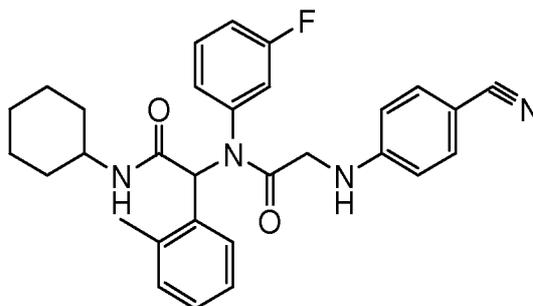
0,46 (c, 1H), 0,01 (c, 1H); MS: 491,2 (M+1)⁺.

Compuesto 268



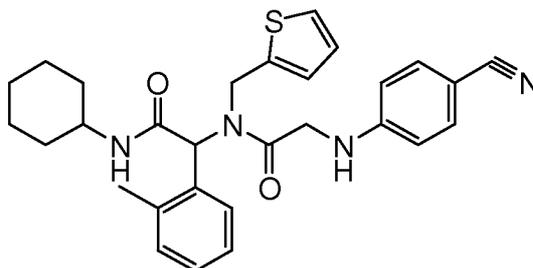
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22-7,99 (m, 2H), 7,37-7,35 (d, 1H, J=6,8), 7,29-6,62 (m, 8H), 6,18 (s, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 523,0 (M+1)⁺.

Compuesto 227

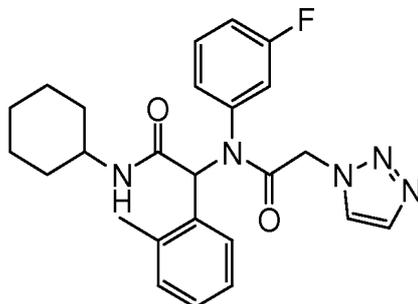


10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 1H), 7,85 (dr, 1H), 7,44-7,42 (d, 2H, J=8,8), 7,12-6,99 (m, 4H), 6,89-6,73 (m, 4H), 6,56-6,54 (d, 2H, J=8,8), 6,22 (s, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 499,2 (M+1)⁺.

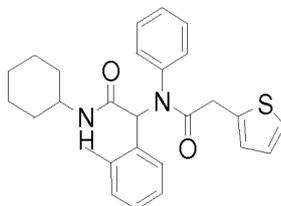
Compuesto 228



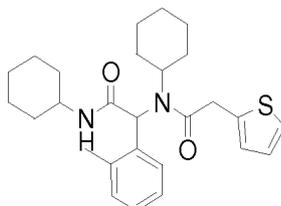
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16-8,00 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 4H), 7,08-6,93 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,67-6,54 (m, 3H), 6,29-5,66 (m, 1H), 5,04-4,85 (m, 1H), 4,72-4,42 (m, 1H), 4,27-4,06 (m, 1H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,22-2,01 (m, 3H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,29-1,09 (m, 5H); MS: 501,2 (M+1)⁺.

Compuesto 329

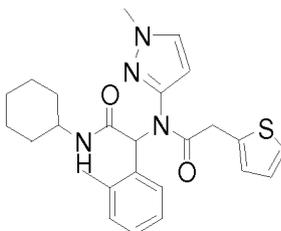
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-8,01 (m, 2H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,28-7,03 (m, 4H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,74-6,72 (d, 1H, J=7,2), 6,19 (s, 1H), 5,20-5,16 (d, 1H, J=15,6), 4,92-4,89 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,27-0,94 (m, 5H); MS: 450,2 (M+1)⁺.

Compuesto 42

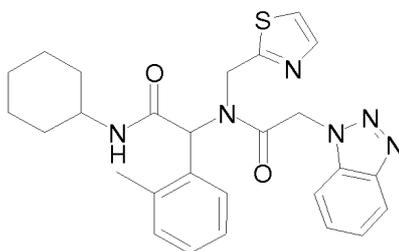
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,92 (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,98 (t, 2H, J=7,5 Hz), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,79 (t, 1H, J=7,5 Hz), 6,69-6,66 (m, 2H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,65-3,45 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,25-0,93 (m, 5H); MS: 447,2 (M+1)⁺.

Compuesto 113

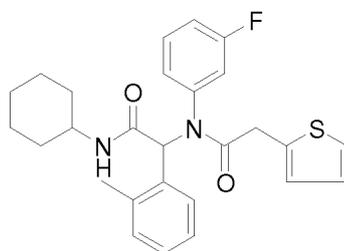
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99-7,40 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, J=6,6 Hz), 7,23 (a, 4H), 6,94-6,89 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,27-1,91 (m, 5H), 1,71-1,31 (m, 6H), 1,26-0,63 (m, 12H); MS: 451,64 (M-1)⁻.

Compuesto 166

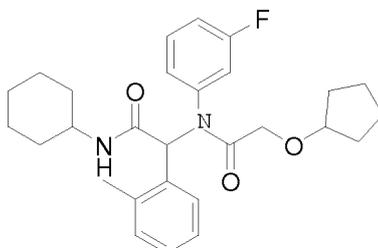
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (d, 2H, J=7,5 Hz), 7,43 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,89 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 3,73-3,35 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,34-1,08 (m, 5H); MS: 451,2 (M+1)⁺.

Compuesto 205

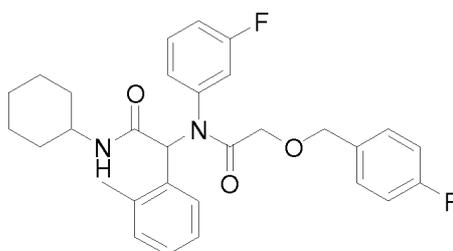
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11-8,08 (m, 2H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J=5,7 Hz), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J=5,7 Hz), 6,26-6,24 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,28-4,90 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,76-1,49 (m, 5H), 1,27-1,06 (m, 5H); MS: 503,2 (M+1)⁺.

Compuesto 15

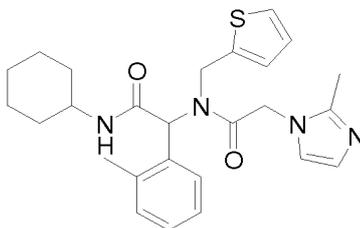
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,15-6,72 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,97-1,56 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 465,2 (M+1)⁺.

Compuesto 230

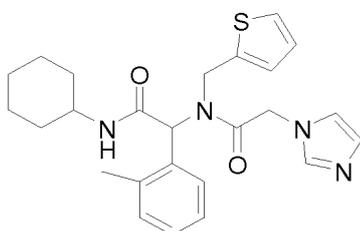
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02-7,99 (d, 2H), 7,09-6,69 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 3,83-3,57 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,19 (m, 18H); MS: 467,3 (M+1)⁺.

15 **Compuesto 214**

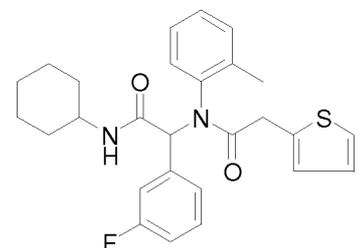
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-8,03 (d, 2H), 7,33-6,72 (m, 11H), 6,25 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,95 (d, 1H), 3,73-3,69 (d, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,53 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 507,2 (M+1)⁺.

Compuesto 176

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,22-7,99 (m, 1H), 7,31-6,71 (m, 9H), 6,25 (s, 1H), 5,68-4,71 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,22-2,01 (m, 6H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 465,2 (M+1) $^+$.

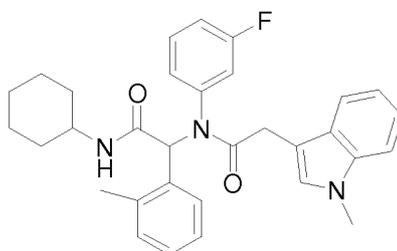
5 **Compuesto 204**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 451,2 (M+1) $^+$.

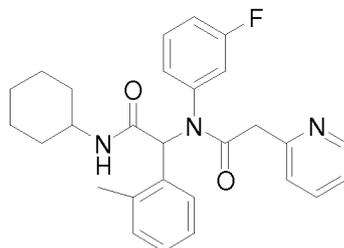
Compuesto 13

10

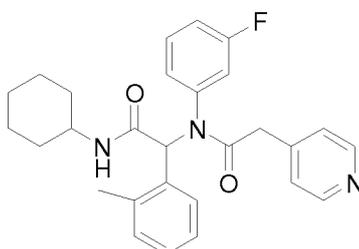
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,49-6,80 (m, 9H), 6,65 (s, 1H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,94-5,39 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,10 (s, 1.5H), 1,84 (s, 1.5H), 1,93-1,52 (m, 5H), 1,39-1,01 (m, 5H); MS: 465,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 243

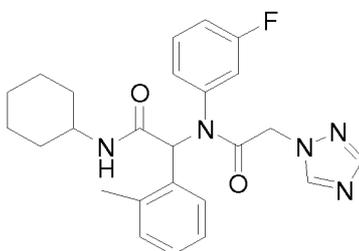
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97-7,80 (m, 2H), 7,37-6,26 (m, 13H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 512,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 305

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42-8,41 (d, 1H, J=4,0 MHz), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,66 (m, 2H), 7,23-6,25 (m, 10H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,17 (d, 1H, J=4,8 MHz), 2,38 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,87 (m, 5H); MS: 460,1 (M+1)⁺.

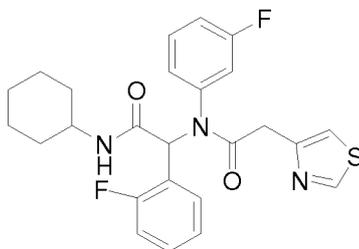
5 **Compuesto 311**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44-8,43 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25-6,53 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 3,62-3,35 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,23-0,93 (m, 5H); MS: 460,1 (M+1)⁺.

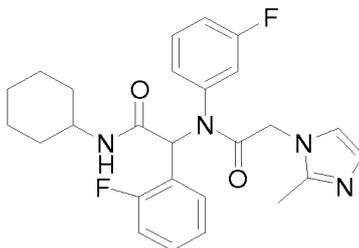
Compuesto 294

10

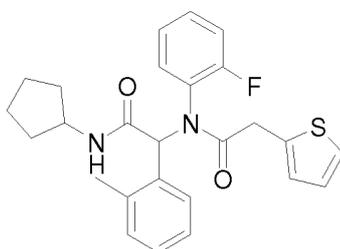
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (s, 1H), 8,05-7,87 (m, 3H), 7,36-6,58 (m, 7H), 6,19 (s, 1H), 4,96-4,70 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 450,1 (M+1)⁺.

Compuesto 320

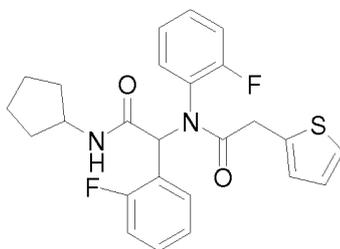
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,98 (d, 1H, J=1,6 MHz), 8,19-8,17 (d, 1H, J=7,2 MHz), 7,62-6,69 (m, 9H), 6,31 (s, 1H), 3,67-3,52 (m, 3H), 1,74-1,55 (m, 5H), 1,29-0,99 (m, 5H); MS: 470,0 (M+1)⁺.

Compuesto 312

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, 1H, J=4,8 MHz), 7,75 (s, 1H), 7,26-6,71 (m, 9H), 6,27 (s, 1H), 4,75-4,39 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,27-0,99 (m, 5H); MS: 467,1 (M+1)⁺.

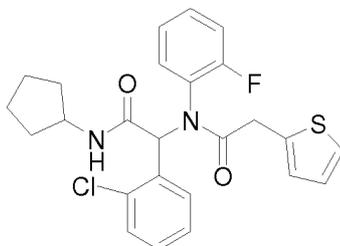
5 **Compuesto 46**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12-8,07 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J=6,9 Hz), 7,36-6,66 (m, 10H), 6,31 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,86-1,14 (m, 8H); MS: 451,1 (M+1)⁺.

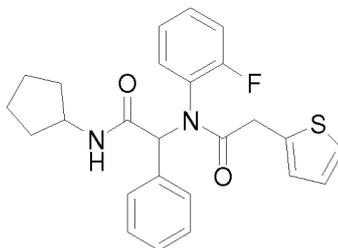
Compuesto 47

10

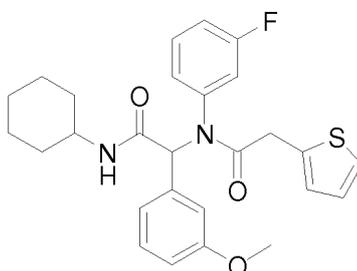
RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,19 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,36-6,73 (m, 10H), 6,35 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,85-1,15 (m, 8H); MS: 455,1 (M+1)⁺.

Compuesto 2

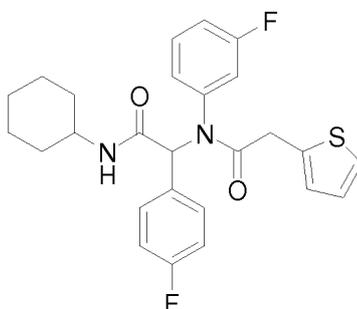
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, 1H, J=7,2 Hz), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,37-6,75 (m, 10H), 6,49 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,84-1,16 (m, 8H); MS: 471,1 (M+1)⁺.

Compuesto 48

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,09 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,36-6,72 (m, 11H), 5,99 (s, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,77-1,21 (m, 8H); MS: 437,1 ($M+1$) $^+$.

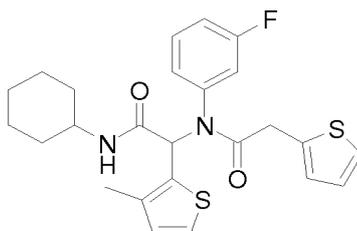
5 **Compuesto 49**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36-6,60 (m, 11H), 6,03 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 6H), 1,71-1,56 (m, 5H), 1,24-0,93 (m, 5H); MS: 481,1 ($M+1$) $^+$.

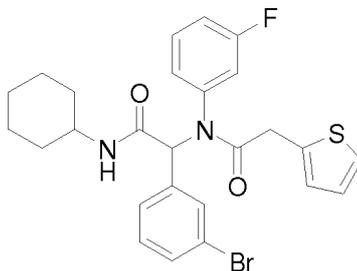
Compuesto 50

10

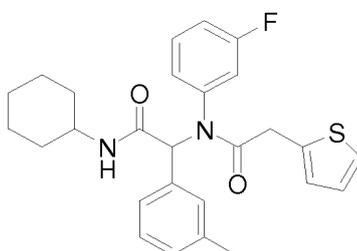
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36-6,73 (m, 11H), 6,05 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,20-0,91 (m, 5H); MS: 469,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 51

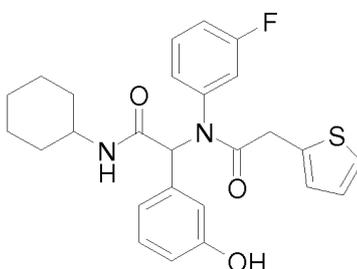
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,08 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36-6,71 (m, 9H), 6,32 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73-1,48 (m, 5H), 1,25-1,02 (m, 5H); MS: 471,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 115

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,08 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36-6,73 (m, 11H), 6,04 (s, 1H), 3,60-3,57 (m, 3H), 1,71-1,55 (m, 5H), 1,25-1,01 (m, 5H); MS: 529,1 ($M+1$) $^+$.

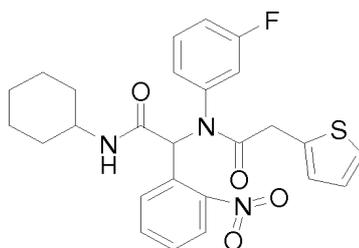
5 **Compuesto 89**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,98 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36-6,73 (m, 11H), 6,03 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,71-1,46 (m, 5H), 1,25-0,94 (m, 5H); MS: 465,2 ($M+1$) $^+$.

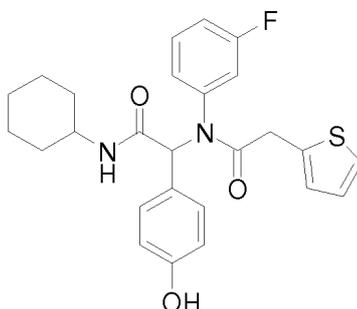
Compuesto 91

10

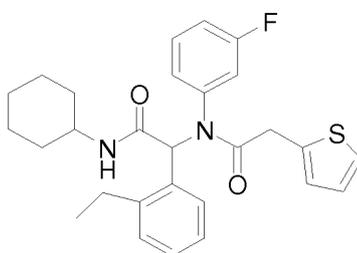
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,24 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,36-6,47 (m, 11H), 5,98 (s, 1H), 3,58-3,54 (m, 3H), 1,71-1,50 (m, 5H), 1,24-0,97 (m, 5H); MS: 467,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 62

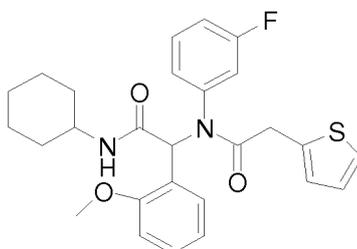
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,46-6,76 (m, 10H), 6,47 (s, 1H), 3,65-3,51 (m, 3H), 1,66-1,52 (m, 5H), 1,23-0,91 (m, 5H); MS: 496,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 92

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,32 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,35-6,47 (m, 11H), 5,95 (s, 1H), 3,55-3,53 (m, 3H), 1,77-1,55 (m, 5H), 1,24-0,96 (m, 5H); MS: 467,1 (M+1)⁺.

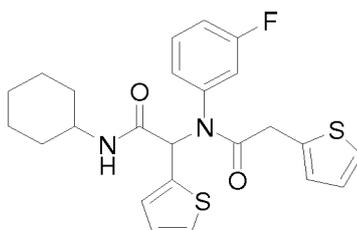
5 **Compuesto 65**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,36-6,27 (m, 11H), 5,75 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 3H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 8H); MS: 479,2 (M+1)⁺.

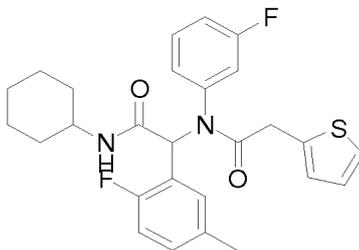
Compuesto 116

10

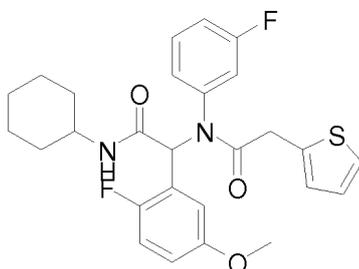
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,37-6,63 (m, 11H), 6,24 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,64-3,54 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,26-0,97 (m, 5H); MS: 481,2 (M+1)⁺.

Compuesto 94

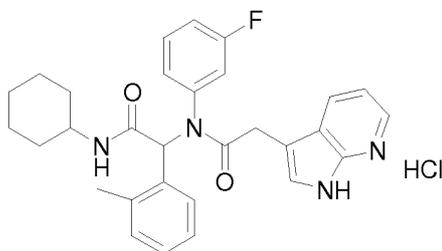
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,37-6,71 (m, 10H), 6,29 (s, 1H), 3,59-3,55 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 5H), 1,24-1,03 (m, 5H); MS: 457,1 (M+1)⁺.

Compuesto 127

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36-6,64 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,69-3,57 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,23-1,00 (m, 5H); MS: 483,1 ($M+1$) $^+$.

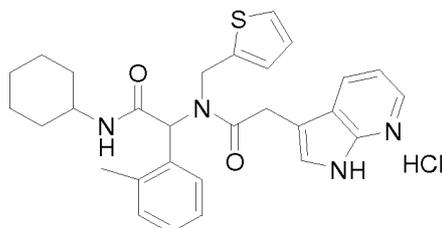
5 **Compuesto 128**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,19 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36-6,34 (m, 10H), 6,25 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,26-0,99 (m, 5H); MS: 499,1 ($M+1$) $^+$.

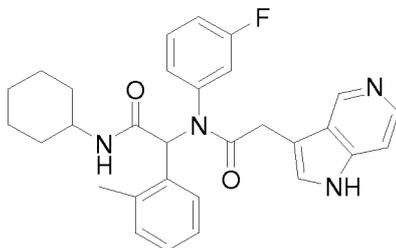
Compuesto 203

10

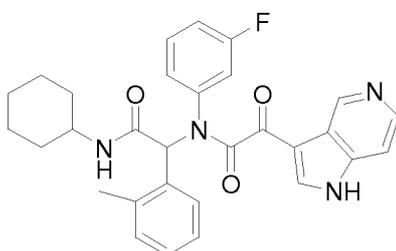
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,05 (s, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 8,13-7,76 (m, 2H), 7,31-6,61 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,66-3,37 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,23-0,95 (m, 5H); MS: 499,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 213

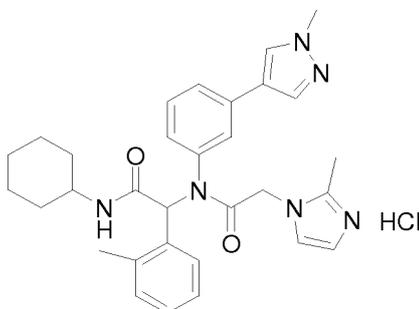
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,03 (s, 1H), 8,33-7,96 (m, 3H), 7,50-5,66 (m, 10H), 5,00-3,87 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 2,19 (s, 1.5H), 1,78-1,51 (m, 6.5H), 1,29-1,04 (m, 5H); MS: 501,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 261

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,02 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27-6,63 (m, 12H), 6,26 (s, 1H), 3,73-3,51 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,27-0,93 (m, 5H); MS: 499,1 (M+1) $^+$.

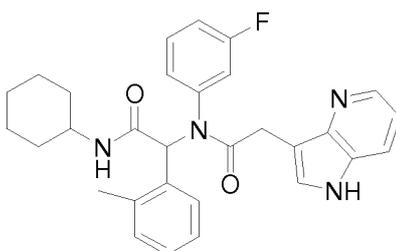
5 **Compuesto 269**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,52 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,47-6,75 (m, 12H), 6,41 (s, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,91-1,56 (m, 5H), 1,35-0,85 (m, 5H); MS: 513,1 (M+1) $^+$.

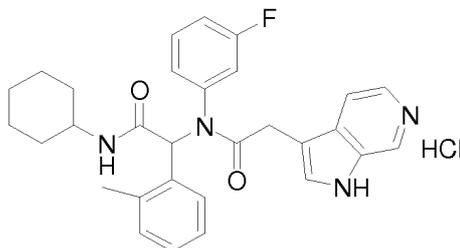
Compuesto 223

10

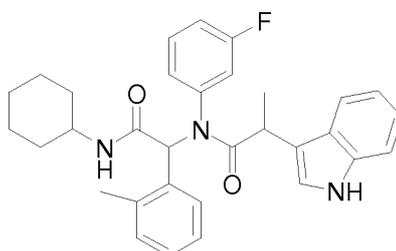
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,30-14,24 (m, 1H), 8,03-6,83 (m, 13H), 6,17 (s, 1H), 5,03-4,66 (m, 2H), 3,89-3,52 (m, 4H), 2,49-2,37 (m, 6H), 1,75-1,71 (m, 5H), 1,25-1,06 (m, 5H); MS: 525,3 (M+1) $^+$.

Compuesto 275

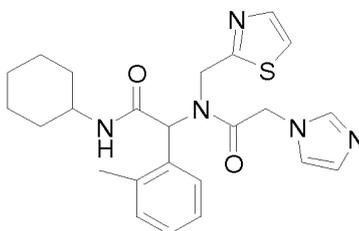
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01-6,72 (m, 12H), 6,27 (s, 1H), 3,66-3,17 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 499,1 (M+1) $^+$.

Compuesto 276

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,92 (d, 1H, $J=1,6$ MHz), 12,74 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,25-6,72 (m, 12H), 6,25 (s, 1H), 3,77-3,53 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,27-0,97 (m, 5H); MS: 499,1 ($M+1$) $^+$.

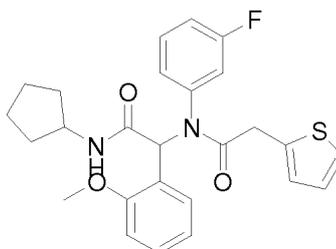
5 **Compuesto 283**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,87 (s, 1H), 7,95-6,23 (m, 15H), 3,75-3,50 (m, 2H), 2,41 (s, 1,43 H), 2,13 (s, 1,59H), 1,77-1,54 (m, 5H), 1,39-1,09 (m, 8H); MS: 512,2 ($M+1$) $^+$.

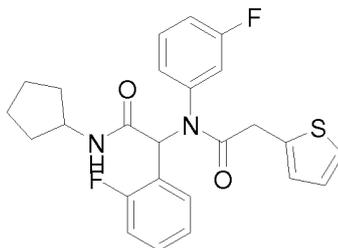
Compuesto 304

10

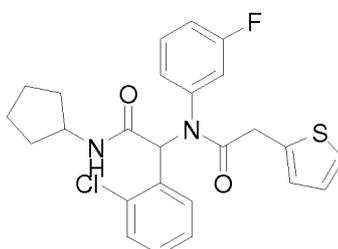
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, 1H, $J=7,6$ MHz), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J=3,2$ MHz), 7,45 (d, 1H, $J=3,2$ MHz), 7,25-7,12 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, $J=7,6$ MHz), 6,17 (s, 1H), 5,38 (d, 2H, $J=4,0$ MHz), 5,10 (d, 1H, $J=18,4$ MHz), 4,83 (d, 1H, $J=18,4$ MHz), 3,61 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,99 (m, 5H); MS: 452,1 ($M+1$) $^+$.

15 **Compuesto 26**

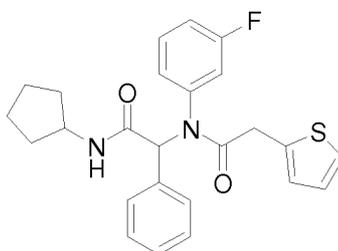
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, 1H, $J = 8$), 7,36-6,62 (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 5H), 1,24 (m, 1H); MS: 467,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 43

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,25 (d, 1H, $J = 8$), 7,36-6,74 (m, 9H), 6,29 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 5H), 1,25 (m, 1H); MS: 455,1 ($M+1$) $^+$.

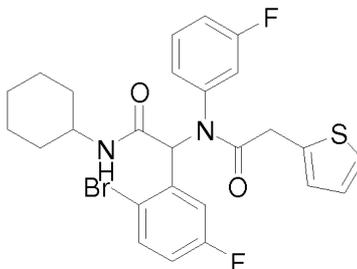
5 **Compuesto 44**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,29 (d, 1H, $J = 8$), 7,35-6,72 (m, 9H), 6,34 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 5H), 1,26 (m, 1H); MS: 471,1 ($M+1$) $^+$.

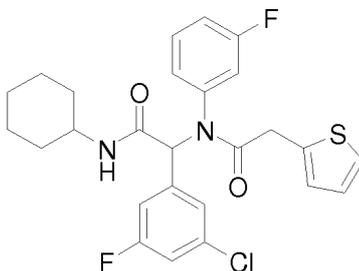
Compuesto 45

10

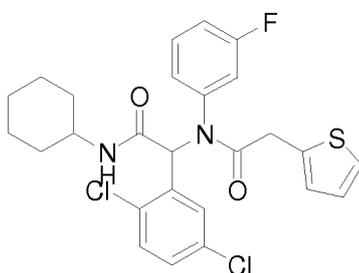
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, 1H, $J = 8$), 7,35-6,72 (m, 10H), 6,06 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 2H), 1,60-1,38 (m, 5H), 1,28 (m, 1H); MS: 437,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 129

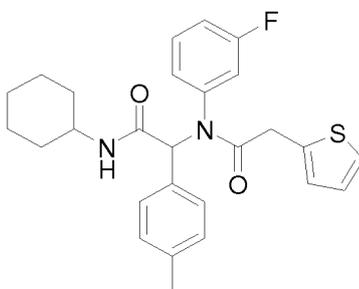
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,35 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,62-6,64 (m, 8H), 6,24 (s, 1H), 3,69-3,04 (m, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 547,0, 549,0 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 102

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,37-6,74 (m, 9H), 6,02 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 503,1, 505,1 ($M+1$) $^+$.

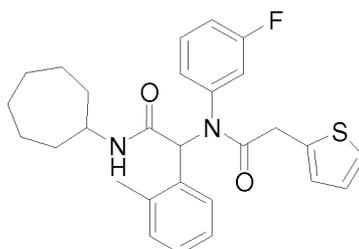
5 **Compuesto 103**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,35 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,41-6,74 (m, 8H), 6,30 (s, 1H), 3,66-3,52 (m, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,32-1,02 (m, 5H); MS: 519,1, 521,1 ($M+1$) $^+$.

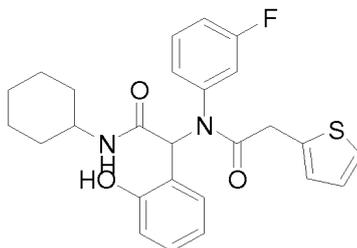
Compuesto 78

10

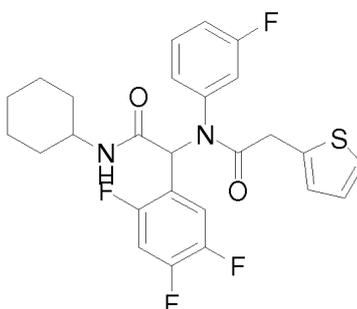
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,34-6,74 (m, 10H), 6,02 (s, 1H), 3,57 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,32-0,95 (m, 5H); MS: 465,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 80

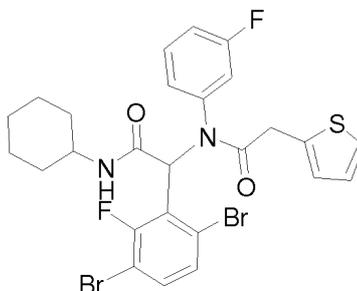
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, 1H, $J = 7$), 7,77-6,72 (m, 10H), 6,23 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,25 (m, 12H); MS: 479,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 67

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,70 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,35-6,44 (m, 11H), 6,20 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,24-1,00 (m, 5H); MS: 467,1 ($M+1$) $^+$.

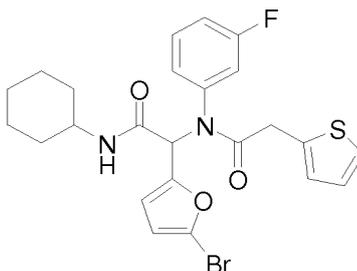
5 **Compuesto 106**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,22 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,52-6,75 (m, 8H), 6,23 (s, 1H), 3,62 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,35-1,00 (m, 5H); MS: 505,1 ($M+1$) $^+$.

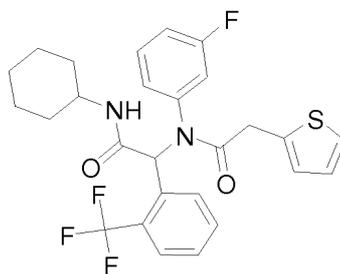
Compuesto 114

10

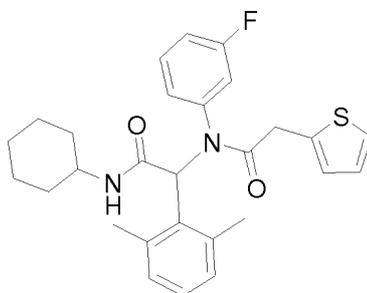
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,99 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,73-6,78 (m, 8H), 6,39 (s, 1H), 3,64-3,50 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,35-1,00 (m, 5H); MS: 624,9 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 87

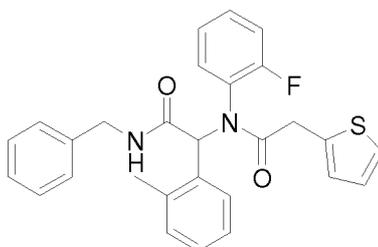
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,35-6,73 (m, 5H), 6,30 (d, 1H, $J = 3,3$), 6,12 (s, 1H), 6,07 (d, 1H, $J = 3,3$), 3,60 (m, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,30-1,00 (m, 5H); MS: 519,0 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 108

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, 1H, J = 7,5), 7,65-6,73 (m, 8H), 6,40 (s, 1H), 3,59 (m, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,39-1,00 (m, 5H); MS: 519,1 (M+1)⁺.

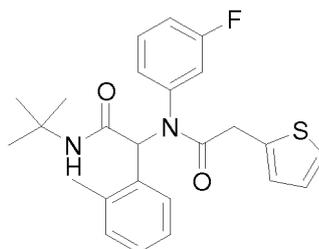
5 **Compuesto 130**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (m, 2H), 7,45-6,67 (m, 7H), 6,40 (s, 1H), 5,85-5,64 (m, 1H), 3,56 (m, 3H), 2,15-1,50 (m, 11H), 1,25-1,07 (m, 5H); MS: 479,2 (M+1)⁺.

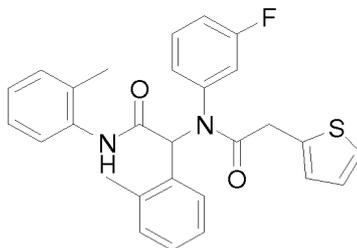
Compuesto 394

10

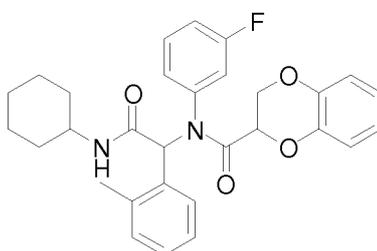
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,66 (m, 1H), 7,36-6,74 (m, 14H), 6,34 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); MS: 473,1 (M+1)⁺.

Compuesto 109

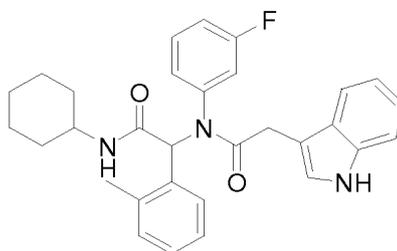
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,76 (a, 2H), 7,34-6,74 (m, 9H), 6,22 (s, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); MS: 439,1 (M+1)⁺.

Compuesto 110

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,63 (s, 1H), 7,36-6,76 (m, 13H), 6,50 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS: 471,1 (M $^-$).

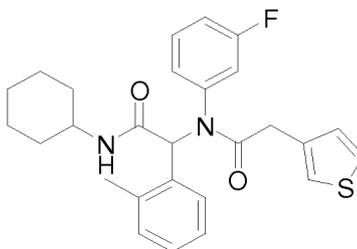
5 **Compuesto 125**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10 (d, 1H, J = 7,5), 7,09-6,65 (m, 12H), 6,45 (s, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,38-1,03 (m, 5H); MS: 503,2 (M+1) $^+$.

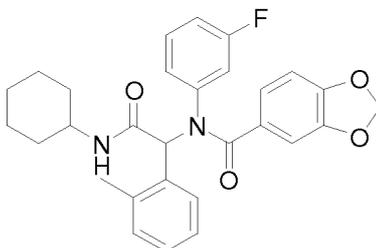
Compuesto 126

10

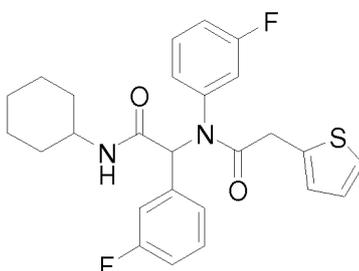
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,80 (s, 1H), 7,96-6,70 (m, 13H), 6,28 (s, 1H), 3,64-3,42 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 498,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 150

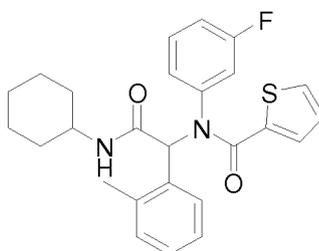
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97 (d, 1H, J = 7,5), 7,74-6,74 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,34-0,95 (m, 5H); MS: 465,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 132

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (d, 1H, J = 7,5), 7,15-6,73 (m, 11H), 6,45 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 489,2 (M+1)⁺.

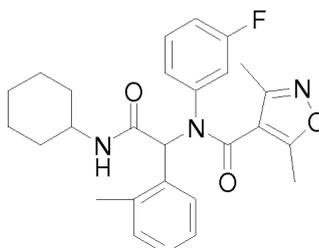
5 **Compuesto 137**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (d, 1H, J = 7,5), 7,30-6,73 (m, 11H), 6,06 (s, 1H), 3,58 (m, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 469,1 (M+1)⁺.

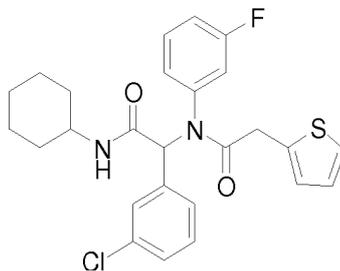
Compuesto 138

10

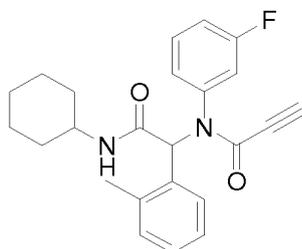
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06 (d, 1H, J = 7,5), 7,65 (d, 1H, J = 3,2), 7,15-6,55 (m, 8H), 6,41 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 451,1 (M+1)⁺.

Compuesto 139

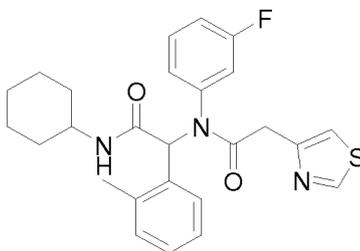
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,19 (d, 1H, J = 7,5), 7,29-6,83 (m, 8H), 6,51 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,34-1,03 (m, 5H); MS: 464,2 (M+1)⁺.

Compuesto 107

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,30-6,87 (m, 10H), 6,74 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,34-0,95 (m, 5H); MS: 485,1, 487,1 ($M+1$) $^+$.

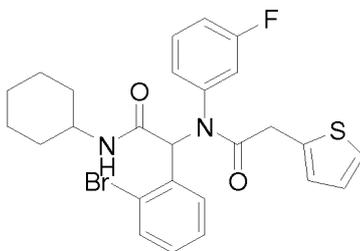
5 **Compuesto 142**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,07 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,21-6,76 (m, 8H), 6,19 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,32-0,98 (m, 5H); MS: 393,2 ($M+1$) $^+$.

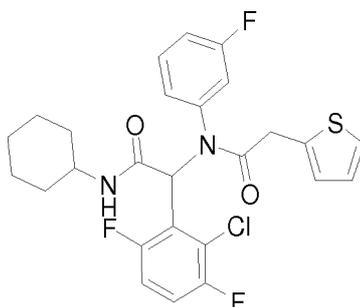
Compuesto 158

10

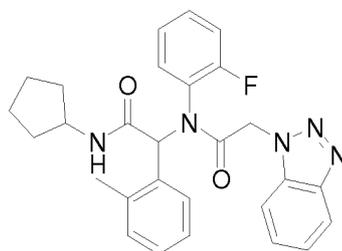
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,96 (s, 1H), 7,99-6,54 (m, 10H), 6,25 (s, 1H), 3,65 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 466,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 104

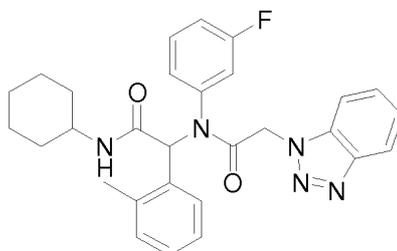
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,25 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,70-6,74 (m, 9H), 6,28 (s, 1H), 3,63 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 529,1, 531,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 105

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,98 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,76-6,77 (m, 8H), 6,46 (m, 2H), 3,62 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 521,1 ($M+1$) $^+$.

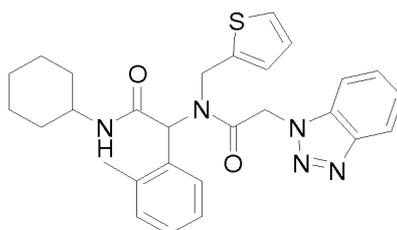
5 **Compuesto 5**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28-6,74 (m, 13H), 6,26 (s, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,57-1,23 (m, 6H); MS: 486,2 ($M+1$) $^+$.

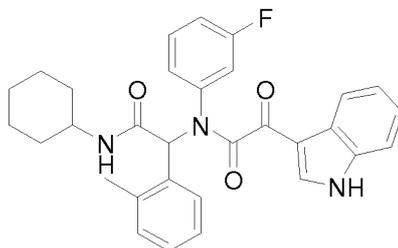
Compuesto 151

10

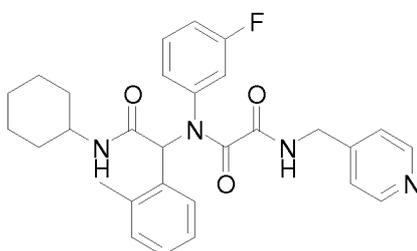
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05-6,78 (m, 12H), 6,19 (s, 1H), 5,58-5,15 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,69-1,53 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 500,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 157

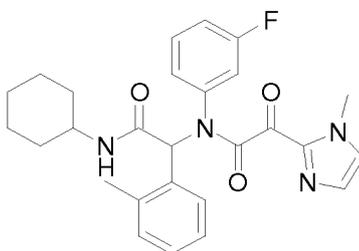
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,26-6,64 (m, 12H), 6,21 (s, 1H), 6,06-4,47 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,69-1,47 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 502,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 262

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,22 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,90 (d, 1H, $J = 5,7$), 7,46-6,74 (m, 11H), 6,40 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,87-1,60 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 512,1 ($M+1$) $^+$.

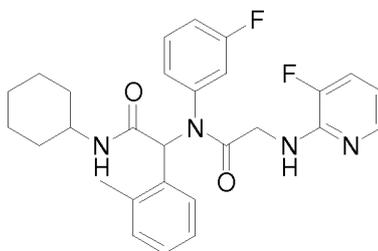
5 **Compuesto 270**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 (m, 1H), 8,68 (d, 2H, $J = 4,5$), 8,15 (d, 1H, $J = 5,7$), 7,38-6,74 (m, 9H), 6,22 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 503,1 ($M+1$) $^+$.

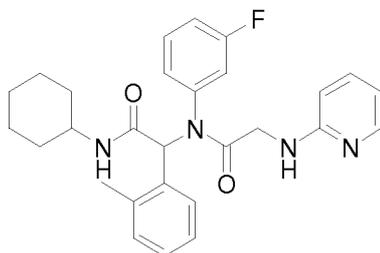
Compuesto 284

10

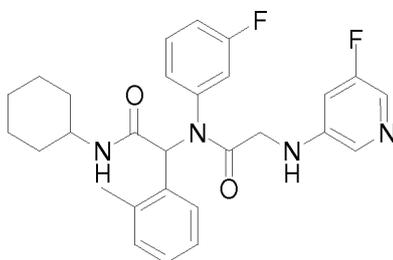
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28 (d, 1H, $J = 5,7$), 7,55 (s, 1H), 7,29-6,79 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,79-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 477,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 301

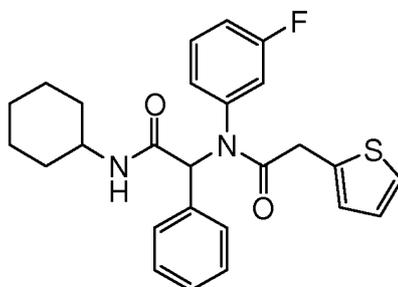
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01-7,78 (m, 3H), 7,38-6,55 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,00 (m, 5H); MS: 493,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 316

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01-7,88 (m, 3H), 7,35-6,46 (m, 11H), 6,22 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 475,1 ($M+1$) $^+$.

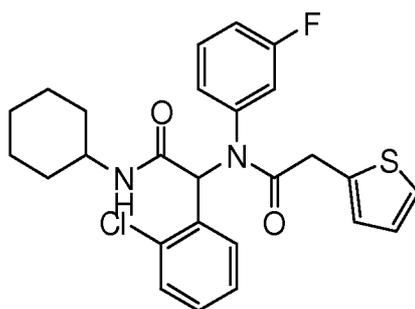
5 **Compuesto 310**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04-7,68 (m, 4H), 7,23-6,46 (m, 8H), 6,22 (s, 1H), 3,84-3,35 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 493,1 ($M+1$) $^+$.

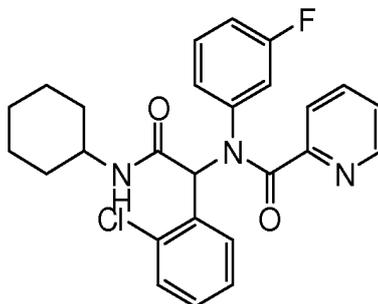
Compuesto 30

10

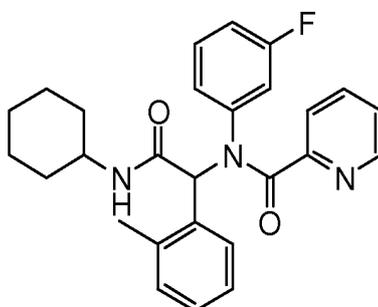
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04-8,02 (d, 1H, $J=5,7$), 7,35-6,72 (m, 11H), 6,07 (s, 1H), 3,61-3,58 (m, 3H), 1,72-1,63 (m, 5H), 1,24-1,14 (m, 5H); MS: 451,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 31

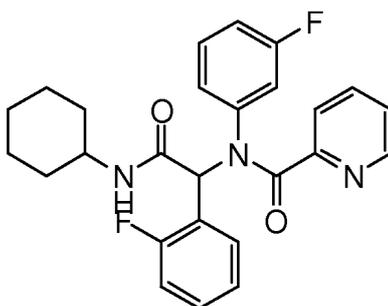
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,25-8,23 (d, 1H, $J=6$), 7,74-6,73 (m, 10H), 6,35 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 485,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 56

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38-8,32 (m, 2H), 7,73-6,68 (t, 1H), 7,39-6,73 (m, 10H), 5,75 (s, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,30-1,02 (m, 5H); MS: 466,1 ($M+1$) $^+$.

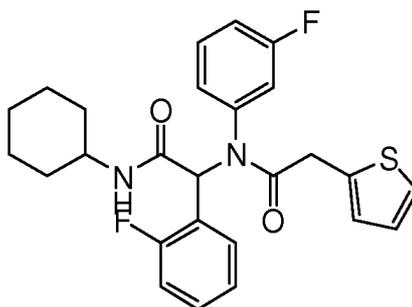
5 **Compuesto 32**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,32 (s, 1H), 8,18 (a, 1H), 7,73-7,67 (t, 1H), 7,36-6,73 (m, 10H), 6,45 (s, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,76-1,57 (m, 5H), 1,28-1,03 (m, 5H); MS: 446,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 33

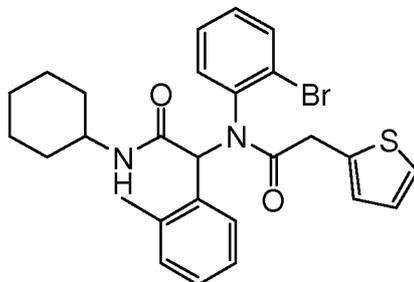
10

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,32-8,28 (m, 2H), 7,71-7,69 (t, 1H), 7,39-7,36 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,26-6,77 (m, 9H), 6,53 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,29-1,07 (m, 5H); MS: 450,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 34

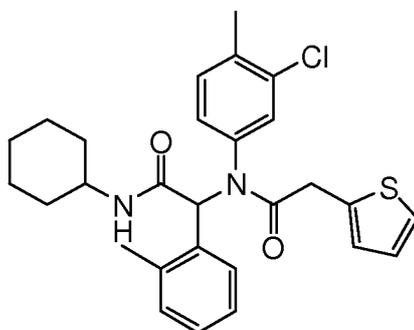
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,18-8,15 (d, 1H, J=6,9), 7,36-7,34 (d, 1H, J=8,1), 7,24-6,84 (m, 7H), 6,74-6,73 (d, 1H, J=2,7), 6,30 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,29-0,97 (m, 5H); MS: 469,1 (M+1)⁺.

Compuesto 98



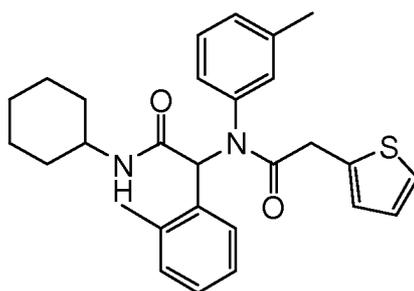
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38-8,35 (d, 1H, J=8,1), 7,79-7,77 (d, 1H, J=7,5), 7,42-6,63 (m, 10H), 6,35 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,27-0,88 (m, 5H); MS: 525,1 (M+1)⁺.

Compuesto 117

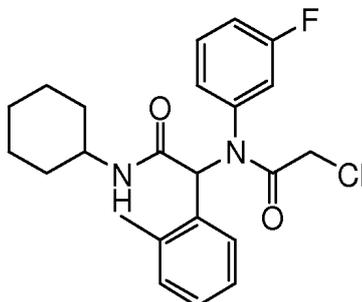


10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99-7,95 (a, 1H), 7,36-6,47 (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 3,66-3,48 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS: 495,1 (M+1)⁺.

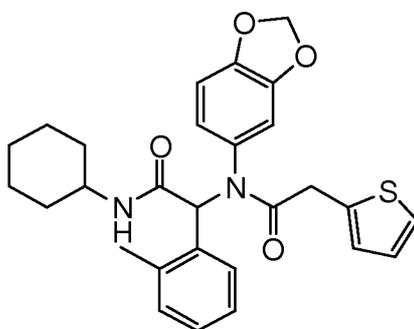
Compuesto 99



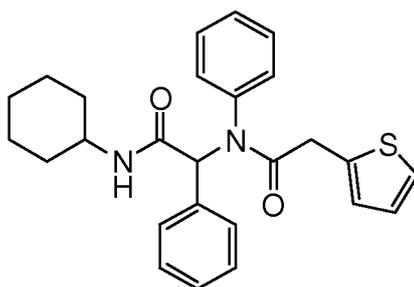
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,92-7,89 (d, 1H, J=7,5), 7,71 (a, 1H), 7,35-7,33 (b, 1H, J=6,3), 7,09-6,31 (m, 8H), 6,22 (s, 1H), 3,61-3,45 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22-1,96 (m, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-0,92 (m, 5H); MS: 461,2 (M+1)⁺.

Compuesto 118

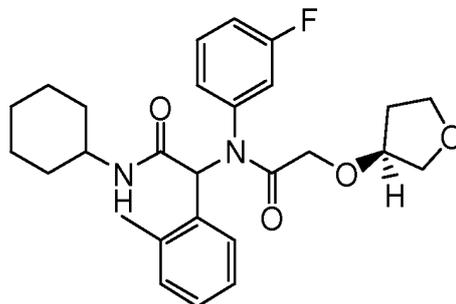
5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05-8,02 (d, 1H, $J=8,1$), 7,90-7,61 (a, 1H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,87-6,82 (t, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, $J=7,5$), 6,21 (s, 1H), 4,17-3,88 (c, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 417,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 101

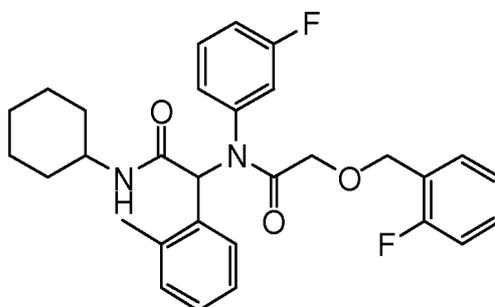
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97-5,98 (m, 11H), 5,89 (s, 1H), 3,69-3,53 (m, 3H), 2,36-2,33 (m, 3H), 1,77-1,53 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 491,2 ($M+1$) $^+$.

10 **Compuesto 100**

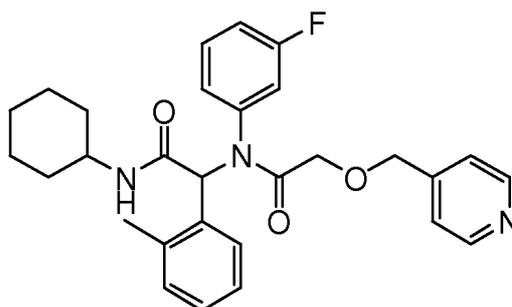
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-7,94 (d, 1H, $J=7,5$), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 8H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,59-3,50 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 433,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 251

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03-8,02 (d, 1H, $J=4,2$), 7,10-6,70 (m, 6H), 6,21 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,82-1,53 (m, 7H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 469,2 ($M+1$) $^+$.

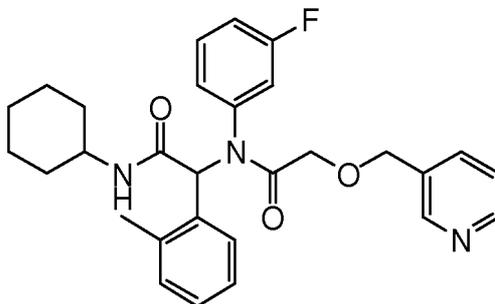
5 **Compuesto 222**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04-8,01 (d, 1H, $J=7,5\text{H}$), 7,40-6,70 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 4,01-4,62 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 507,2 ($M+1$) $^+$.

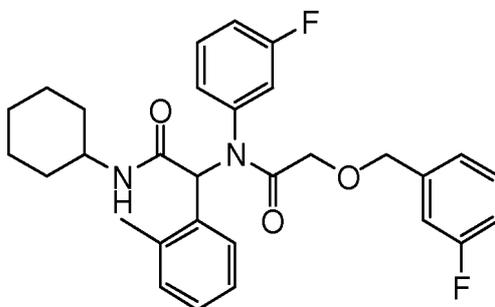
Compuesto 229

10

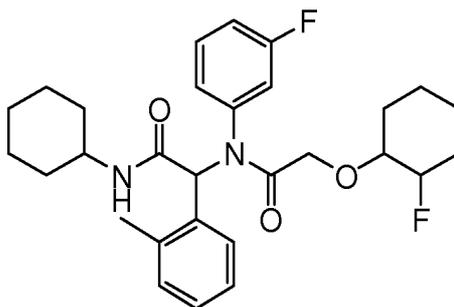
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51-8,48 (m, 2H), 8,04-8,02 (d, 1H, $J=7,2\text{H}$), 7,27-7,25 (d, 2H, $J = 6$), 7,10-6,70 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08-3,77 (m, 2H), 3,63-3,62 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 490,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 233

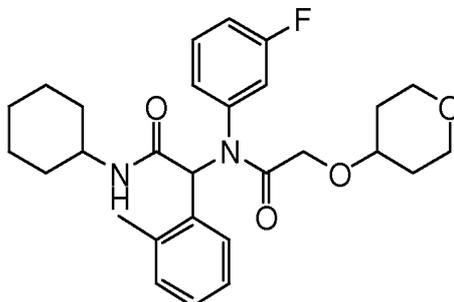
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,49-8,48 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H, J=5,7), 7,37-6,72 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,04-3,74 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 490,2 (M+1)⁺.

Compuesto 234

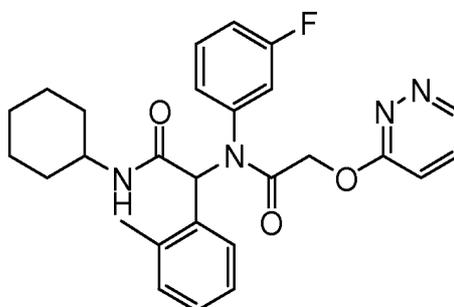
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-8,03 (d, 1H, J=7,2), 7,37-6,71 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,03-3,72 (m, 2H), 3,63-3,62 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 507,2 (M+1)⁺.

10 **Compuesto 235**

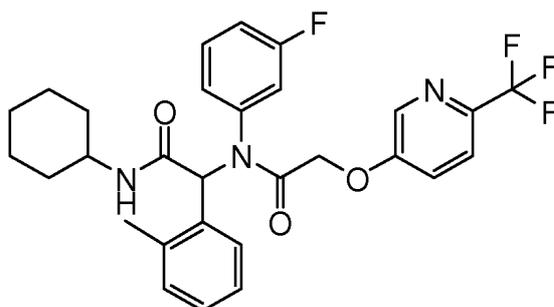
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-8,00 (d, 1H, J=7,8), 7,10-6,69 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,06-3,76 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,49 (m, 9H), 1,30-0,95 (m, 9H); MS: 499,2 (M+1)⁺.

Compuesto 259

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02-8,01 (d, 1H, J=4,8), 7,10-6,70 (m, 7H), 6,21 (s, 1H), 3,96-3,61 (m, 5H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,53 (m, 7H), 1,30-0,96 (m, 7H); MS: 483,1 (M+1)⁺.

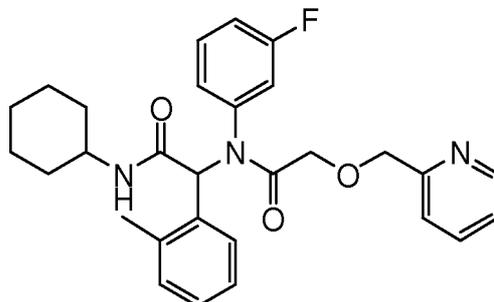
5 **Compuesto 273**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,13-6,48 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,67-4,35 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 477,1 (M+1)⁺.

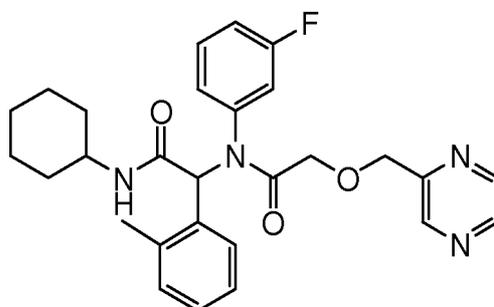
Compuesto 274

10

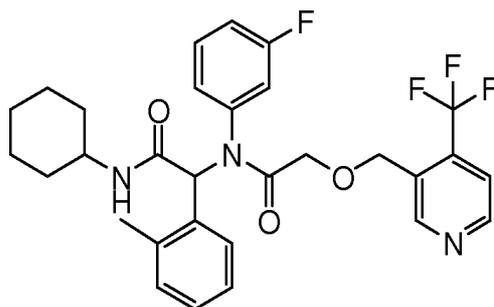
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (s, 1H), 8,05-8,03 (a, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H, J=6,6), 7,45-6,75 (m, 8H), 6,20 (s, 1H), 4,91-4,46 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 539,3 (M+1)⁺.

Compuesto 281

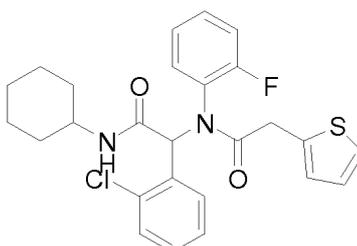
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,37-6,71 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09-3,80 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 490,1 ($M+1$) $^+$.

5 Compuesto 282

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,79 (a, 1H), 7,10-6,71 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,14-3,85 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 491,1 ($M+1$) $^+$.

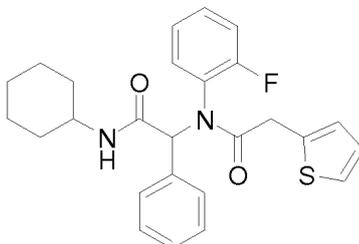
10 Compuesto 303

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,88 (a, 1H), 7,35-6,70 (m, 8H), 6,20 (s, 1H), 4,82-4,56 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,27-0,95 (m, 5H); MS: 544,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 35

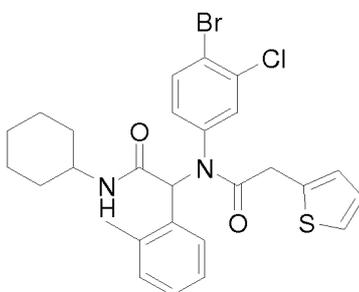
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15-8,13 (d, 1H, $J = 8,4$), 8,02-7,99 (d, 1H, $J = 1,2$), 7,99-6,74 (m, 10H), 6,49 (s, 1H), 3,61-3,56 (m, 3H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,32-1,0,85 (m, 5H); MS: 485,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 36



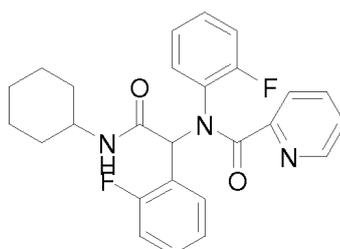
5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02-7,99 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,92-7,89 (t, 1H), 7,35-6,88 (m, 9H), 6,72 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,61-3,52 (m, 3H), 1,77-1,50 (m, 5H), 1,28-0,88 (m, 5H); MS: 451,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 73



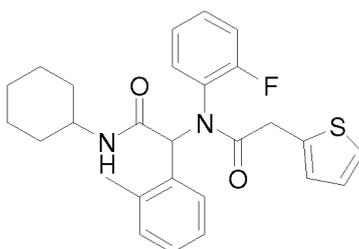
10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05-7,35 (m, 2H), 7,11-6,88 (m, 9H), 6,24 (s, 2H), 3,67-3,58 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,85 (m, 5H); MS: 561,0 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 60

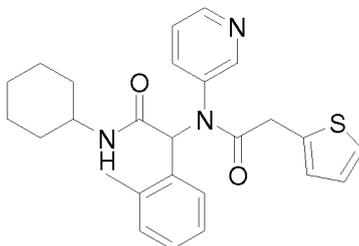


RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,25-6,60 (m, 13H), 6,53 (s, 1H), 3,75-3,35 (s, 1H), 2,49-1,52 (m, 5H), 1,31-0,89 (m, 5H); MS: 450,1 ($M+1$) $^+$.

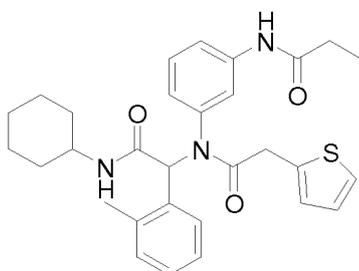
15 **Compuesto 39**



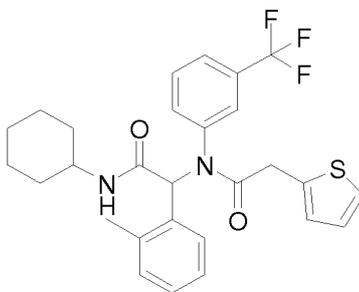
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10-8,09 (d, 1H, $J = 2,1$), 7,96-7,93 (d, 1H, $J = 7,5$), 7,36-7,35 (d, 1H, $J = 1,2$), 7,33-6,67 (m, 8H), 6,32 (s, 1H), 3,75-3,54 (m, 3H), 2,37 (m, 3H), 1,89-1,56 (m, 5H), 1,24-1,19 (m, 5H); MS: 465,2

(M+1)⁺.**Compuesto 111**

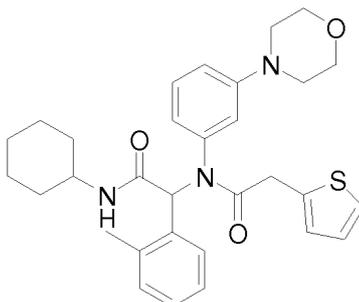
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28-8,26 (d, 1H, J = 10,2), 8,04-8,02 (d, 1H J = 7,5), 7,36-6,63 (m, 9H), 6,29 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,714-1,56 (m, 5H), 1,25-1,15 (m, 5H); MS: 448,2 (M+1)⁺.

Compuesto 112

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,1-9,65 (m, 1H), 7,05-6,74 (m, 11H), 6,20 (s, 1H), 3,59-3,52 (m, 3H), 2,50-2,26 (m, 5H), 1,25 (m, 12H); MS: 518,2 (M+1)⁺.

10 Compuesto 122

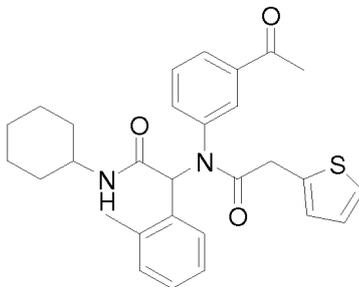
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,48-6,67 (m, 10H), 6,28 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 515,2 (M+1)⁺.

Compuesto 123

15

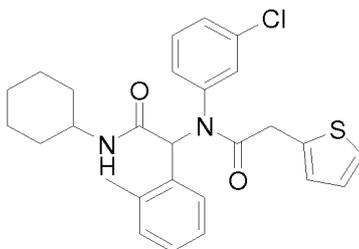
RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,91-7,82 (m, 1H), 7,66-7,33 (m, 2H), 7,07-6,68 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 6,15-5,85 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 7H), 3,00-2,68 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,94 (m, 5H); MS: 532,2 (M+1)⁺.

Compuesto 131



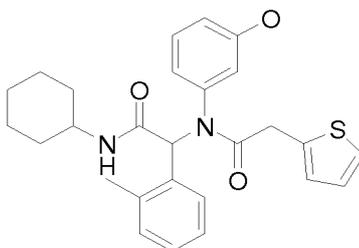
5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,69-7,67 (d, 1H, J = 7,5), 7,35-6,77 (m, 9H), 6,29 (s, 1H), 3,66-3,31 (m, 3H), 2,50-2,24 (m, 6H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 489,2 (M+1)⁺.

Compuesto 140



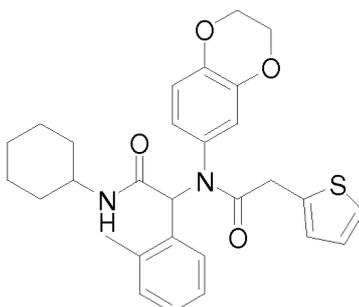
10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01-7,85 (m, 2H), 7,36-6,68 (m, 10H), 6,25 (s, 1H), 3,66-3,32 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 481,1 (M+1)⁺.

Compuesto 124



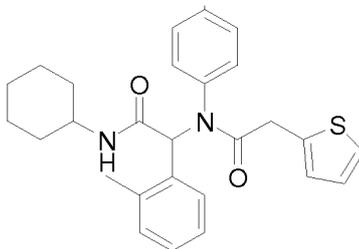
RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,91 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,07-6,67 (m, 8H), 6,23-6,01 (m, 2H), 3,67-3,42 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,94 (m, 5H); MS: 477,2 (M+1)⁺.

15 **Compuesto 149**



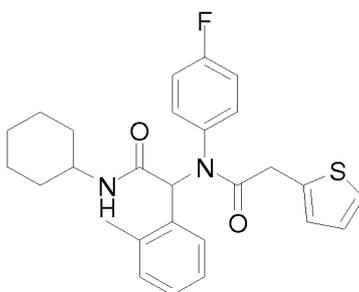
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,86 (s, 1H), 7,35-7,3 (m, 2H), 7,08-6,70 (m, 7H), 6,19 (s, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 4H), 3,65-3,48 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71-1,51 (m, 5H), 1,29-0,93 (m, 5H); MS: 505,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 144



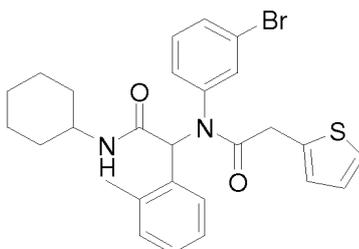
5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,91-7,88 (d, 1H, J = 7,8), 7,34-7,33 (s, 1H), 7,09-6,68 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 3,60-3,31 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-0,93 (m, 5H); MS: 462,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 145



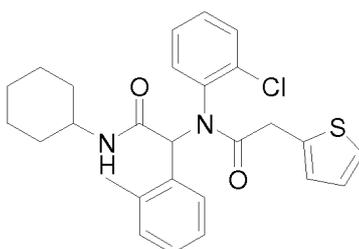
10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-7,93 (d, 2H, J = 6,9), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,11-6,65 (m, 8H), 6,24 (s, 1H), 3,65-3,47 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS: 465,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 146

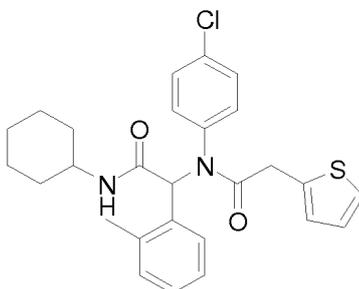


RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21-7,99 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,09-6,71 (m, 8H), 6,25 (s, 1H), 3,68-3,62 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,94 (m, 5H); MS: 527,1 (M+1) $^+$.

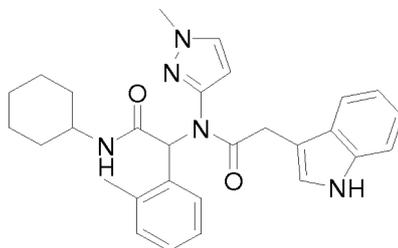
15 **Compuesto 147**



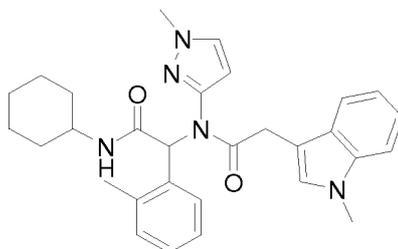
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,34-8,31 (m, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H, J = 7,5), 7,36-6,64 (m, 10H), 6,37 (s, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,75-1,49 (m, 5H), 1,35-0,78 (m, 5H); MS: 481,1 (M+1) $^+$.

Compuesto 148

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98-7,96 (d, 2H, J = 7,5), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,11-6,67 (m, 8H), 6,24 (s, 1H), 3,66-3,31 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,97 (m, 5H); MS: 481,1 (M+1)⁺.

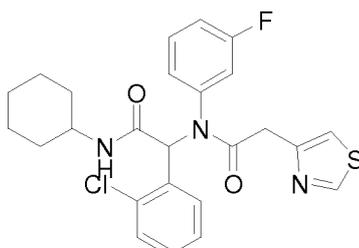
5 **Compuesto 238**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,82 (s, 1H), 8,10-8,07 (d, 1H, J = 7,8), 7,52-6,58 (m, 10H), 6,14 (s, 1H), 5,87-5,86 (d, 1H, J = 2,1), 3,61-3,37 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,70-1,64 (m, 5H), 1,29-1,06 (m, 5H); MS: 484,3 (M+1)⁺.

Compuesto 244

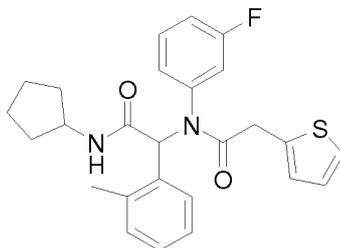
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11-8,09 (d, 1H, J = 7,6), 7,44 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,11-6,75 (m, 7H), 6,12 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,63-1,50 (m, 5H), 1,47-1,09 (m, 5H); MS: 498,3 (M+1)⁺.

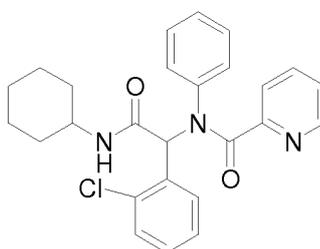
Compuesto 307

15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,98-8,97 (d, 1H, J = 1,6), 8,27-8,25 (d, 1H, J = 6,0), 7,69 (s, 1H), 7,39-6,76 (m, 8H), 6,35 (s, 1H), 3,67-3,53 (m, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS: 486,0 (M+1)⁺.

Compuesto 8

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,26-6,72 (m, 10H), 6,39 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 2H); MS: 451,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

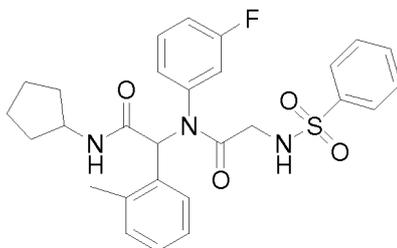
5 **Compuesto 4**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41-8,35 (m, 1H), 7,56-6,92 (m, 13H), 6,65 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,15-1,85 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,42-1,11 (m, 6H); MS: 448,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 10

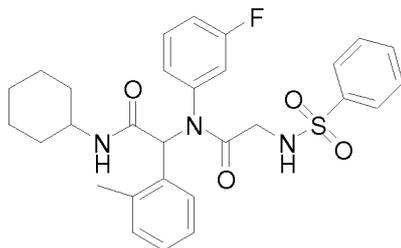
10

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84-7,75 (m, 3H), 7,62-7,48 (m, 3H), 7,23-6,73 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,50-3,49 (m, 2H), 1,92-1,59 (m, 4H), 1,54-0,95 (m, 6H); MS: 542,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

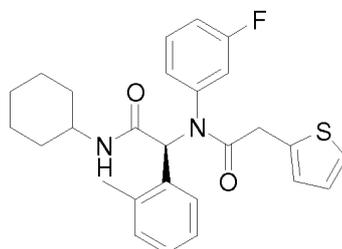
Compuesto 28

15

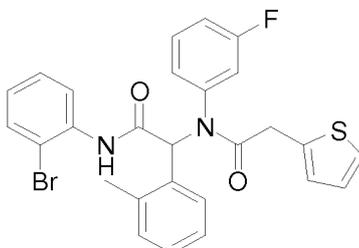
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,69-7,49 (m, 4H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, $J=8,1$ MHz), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 2H); MS: 524,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 29

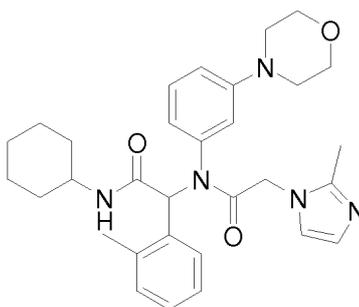
5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,11-6,81 (m, 5H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, J=8,1), 3,75 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,85-1,84 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 2H); MS: 538,2 (M+1)⁺.

Compuesto 54

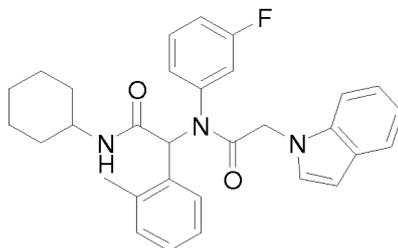
10 El isómero individual se aisló mediante HPLC quiral. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,15-6,72 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,97-1,56 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 465,2 (M+1)⁺.

Compuesto 164

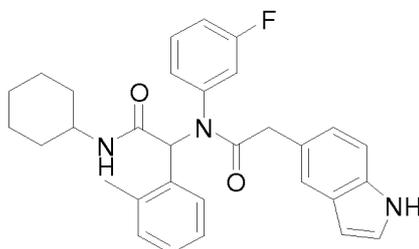
15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 8,34 (d, 1H, J=12,3 MHz), 7,65 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 4H), 6,94-6,70 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); MS: 366,1 (M+1)⁺.

Compuesto 231

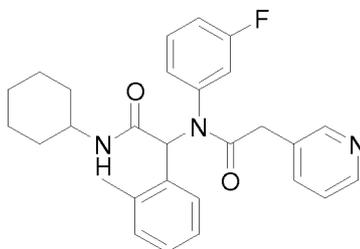
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 7,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 5H), 3,14 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,66-1,26 (m, 4H), 1,10-0,95 (m, 6H); MS: 530,3 (M+1)⁺.

Compuesto 271

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 7,56 (d, 1H, J=6,0 MHz), 7,15-7,07 (m, 6H), 6,92-6,87 (m, 4H), 6,76 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J=1,8 MHz), 6,36 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,89-1,56 (m, 4H), 1,30-1,04 (m, 6H); MS: 498,1 (M+1)⁺.

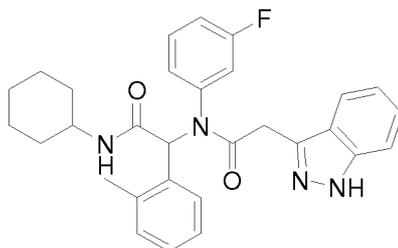
Compuesto 297

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ 8,11 (s, 1H), 7,27-6,79 (m, 11H), 6,44 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 7,2), 3,84 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 4H), 1,34-0,89 (m, 6H); MS: 498,1 (M+1)⁺.

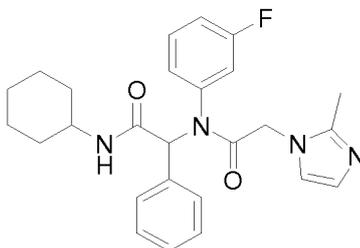
10 **Compuesto 288** y su sal de HCL

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ 8,45 (d, 1H, J=3,6), 8,19 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=7,6), 7,24-6,75 (m, 8H), 6,38 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,98-1,61 (m, 4H), 1,33-1,07 (m, 6H); MS: 460,1 (M+1)⁺.
Sal de HCl:

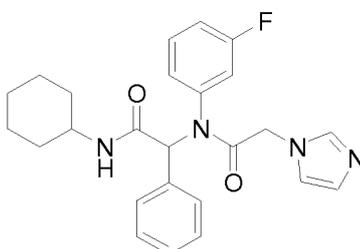
15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ ppm: 8,74-8,73 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,01-7,87 (m, 3H), 7,12-6,71 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 3,79-3,56 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,28-0,98 (m, 5H); MS: 460,1 (M+1)⁺.

Compuesto 289

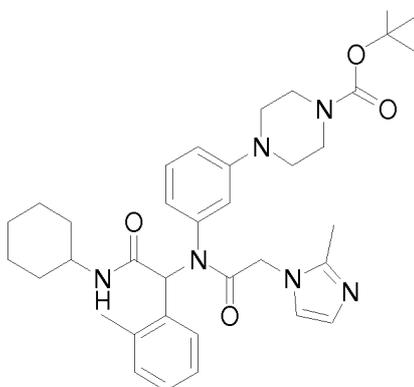
20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ 9,91 (s, 1H), 7,68-6,79 (m, 12H), 6,47 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 3H), 1,33-1,10 (m, 5H); MS: 499,1 (M+1)⁺.

Compuesto 295

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,23-6,77 (m, 9H), 6,05 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,93-1,52 (m, 5H), 1,33-1,10 (m, 5H); MS: 449,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

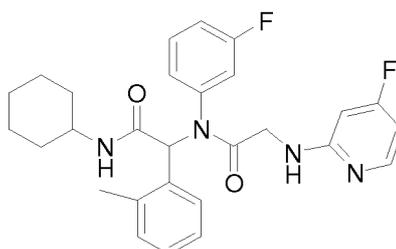
5 **Compuesto 296**

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,52-6,94 (m, 10H), 6,05 (s, 1H), 5,42 (, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 1,93-1,07 (m, 10H); MS: 435,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 232

10

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,90-9,65 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 6,21-5,80 (m, 1H), 5,40-5,21 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,88-1,61 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,33-0,91 (m, 5H); MS: 629,4 ($\text{M}+1$) $^+$.

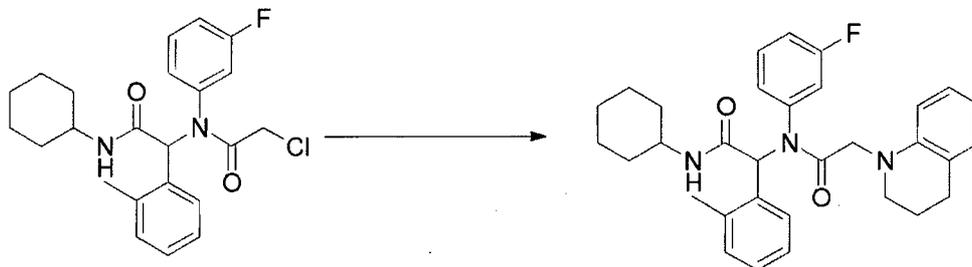
Compuesto 287

15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02-6,71 (m, 11H), 6,44-6,38 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,61-3,57

(m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 493,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto 160 y su sal de HCl. Se sintetizó el compuesto 160 siguiendo el esquema 2 anterior, usando el protocolo siguiente.



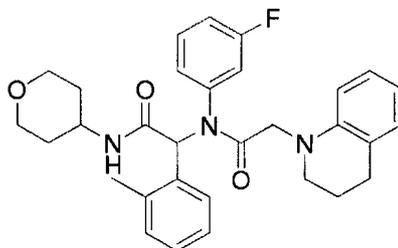
- 5 A una mezcla del compuesto 118 (300 mg, 0,72 mmol), 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (200 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (300 mg, 3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TBAI (266 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla en bruto se purificó por TLC para dar el producto deseado (120 mg, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,94-7,93 (m, 2H), 7,14-6,19 (m, 10H), 3,86-3,57 (m, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,63-2,66 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,81-1,51 (m, 5H), 1,27-0,92 (m, 5H); MS: 514,3 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,93 (a, 2H), 7,13-6,18 (m, 11H), 4,09 (m, 1H), 3,86-3,55 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,32-0,89 (m, 5H); MS: 514,3 (M+1)⁺.

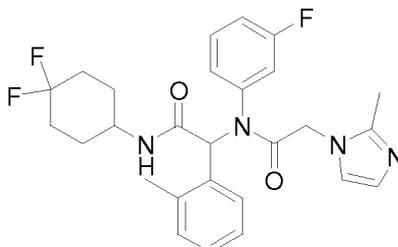
- 15 Los compuestos siguientes también se sintetizaron mediante el esquema 2 siguiendo el procedimiento general expuesto anteriormente para el compuesto 118. La sal de HCl correspondiente se sintetizó siguiendo el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa B.

Compuesto 179



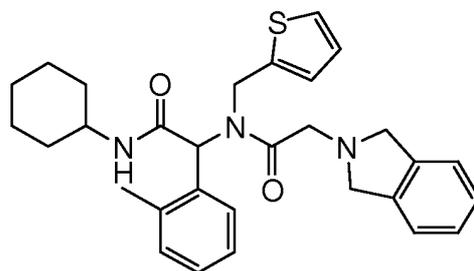
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, 1H, J=6,3), 7,86 (a, 0,5H), 7,15-7,00 (m, 7H), 6,70 (d, 2H, J=7,5), 6,47 (t, 1H), 6,21 (s, 1H, J=7,2), 6,24 (s, 1H), 6,21 (d, 1H, J=5,4), 3,87-3,72 (m, 4H), 3,63 (a, 0,5H), 3,57 (a, 0,4H), 3,38-3,23 (m, 3H), 2,64 (t, 2H, J=5,7), 2,37 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,71-1,66 (a, 2H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 1H); MS: 516,2 (M+1)⁺.

Compuesto 330

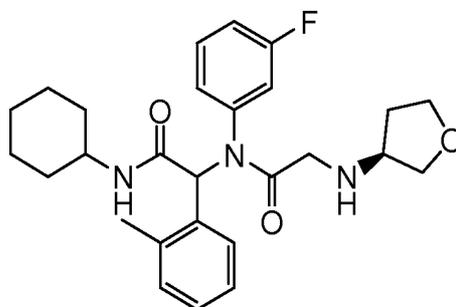


25

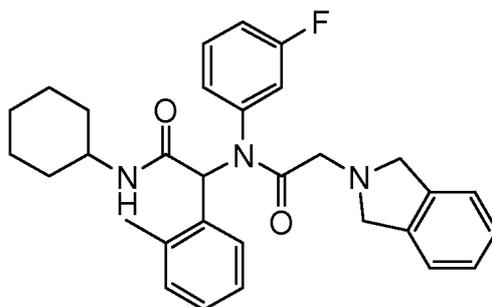
RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,69 (a, 1H), 7,27 (a, 0,4H), 7,03-6,70 (a, 8H), 6,57-6,47 (a, 1H), 6,24 (ds, 1H), 4,58 (d, 1H, J=17), 4,39 (d, 1H, J=17), 3,81 (a, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,96-1,75 (m, 6H), 1,50-1,34 (m, 2H); MS: 499,2 (M+1)⁺.

Compuesto 187

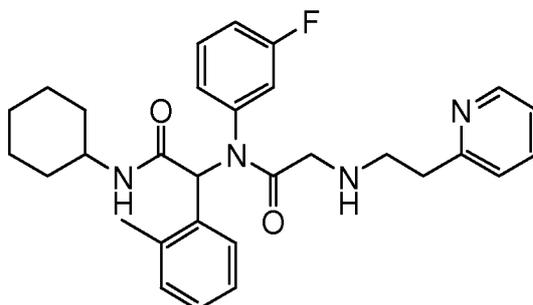
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98-7,82 (m, 1H), 7,24-6,28 (m, 10H), 5,84-5,64 (m, 1H), 5,10-4,62 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 4H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,20-1,93 (m, 3H), 1,73-1,44 (m, 4H), 1,25-0,95 (m, 6H); MS: 502,2 (M+1)⁺.

Compuesto 191

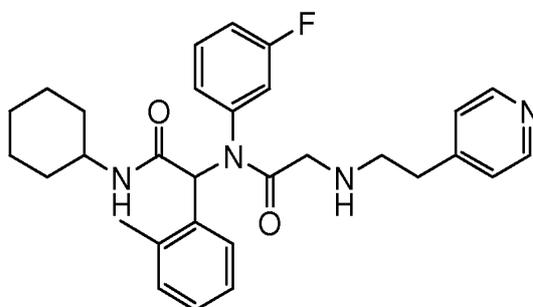
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-8,00 (d, 1H, J=8,1), 7,10-7,08 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,5), 6,23 (s, 1H), 3,70-3,54 (m, 4H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,91-2,85 (d, 1H, J=16,5), 2,35 (s, 3H), 1,84-1,50 (m, 7H), 1,30-0,95 (m, 6H); MS: 468,2 (M+1)⁺.

Compuesto 188

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=7,8), 7,76 (dr, 1H), 7,24-6,94 (m, 8H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,73-6,70 (d, 1H, J=7,5), 6,26 (s, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,64-3,62 (d, 1H, J=7,5), 3,46 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 500,2 (M+1)⁺.

Compuesto 192

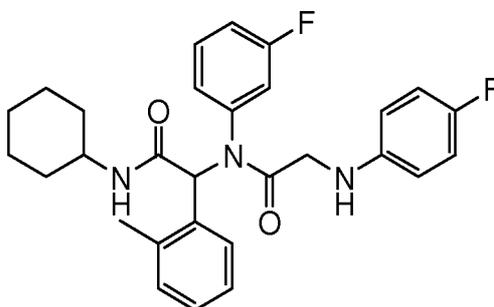
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,49-8,47 (d, 1H, J=4,2), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,8), 6,26 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,08-2,82 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 503,3 (M+1)⁺.

Compuesto 184 y su sal de HCl

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42-8,41 (d, 2H, J=4,2), 8,01-7,99 (d, 1H, J=5,1), 7,73 (dr, 1H), 7,21-6,94 (m, 6H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=6), 6,52 (dr, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,13-3,08 (d, 1H, J=12,3), 2,88-2,84 (d, 1H, J=12,3), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 503,3 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

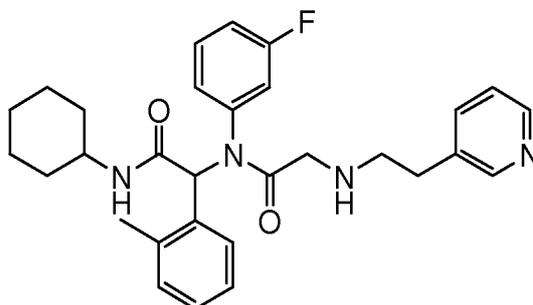
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25 (m, 2H), 8,77 (d, 2H, J = 4,5), 8,18 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,38-6,59 (m, 8H), 6,24 (s, 1H), 3,82-3,63 (m, 5H), 3,24-3,16 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,32-1,07 (m, 5H); MS: 503,3 (M+1)⁺.

15 Compuesto 201 y su sal de HCl

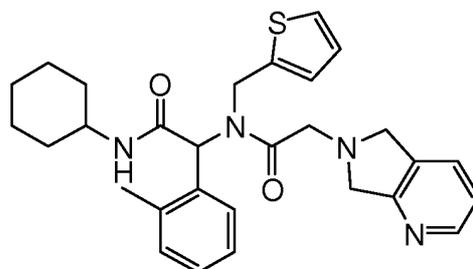
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 7,86 (dr, 1H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,90-6,85 (m, 3H), 6,74-6,72 (d, 1H, J=7,2), 6,44-6,41 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,67-5,64 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 492,2 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

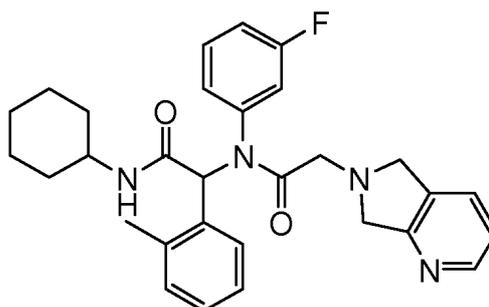
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (s, 1H), 7,85 (dr, 1H), 7,12-6,86 (m, 7H), 6,74-6,53 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,67-5,64 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,38-3,33 (d, 1H, J=20), 2,37 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,28-0,98 (m, 5H); MS: 492,2 (M+1)⁺.

Compuesto 193

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39-8,37 (m, 2H), 8,01-7,99 (d, 1H, J=7,5), 7,60-7,58 (d, 1H, J=8,1), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,10-6,96 (m, 4H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,2), 6,23 (s, 1H), 3,63-3,60 (d, 1H, J=8,1), 3,17-3,12 (d, 1H, J=16,2), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 503,3 (M+1)⁺.

Compuesto 206

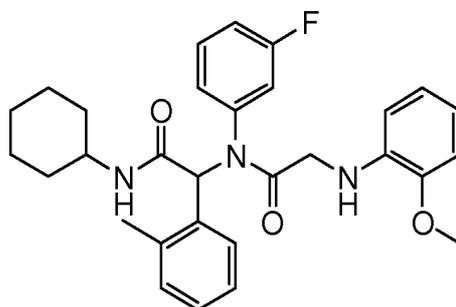
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35-8,33 (m, 1H), 7,96-7,65 (m, 2H), 7,26-7,11 (m, 5H), 6,98-6,72 (m, 1H), 6,54-6,26 (m, 1H), 5,80-5,62 (m, 1H), 5,05-4,63 (m, 1H), 4,26-4,22 (d, 1H, J=15,2), 4,05-3,94 (m, 4H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,20-1,94 (m, 3H), 1,72-1,43 (m, 4H), 1,23-0,76 (m, 6H); MS: 503,2 (M+1)⁺.

Compuesto 209 y su sal de HCl

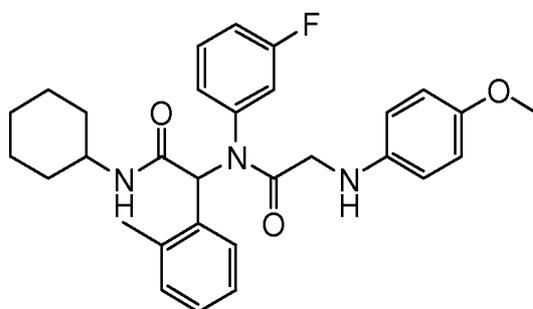
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33-8,32 (d, 1H, J=4,4), 8,01-7,99 (d, 1H, J=7,2), 7,63-7,61 (d, 2H, J=7,6), 7,19-6,95 (m, 5H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,73-6,61 (d, 1H, J=7,6), 6,25 (s, 1H), 3,99-3,94 (m, 4H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,44-3,40 (d, 1H, J=15,6), 3,23-3,19 (d, 1H, J=16), 2,36 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 501,3 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

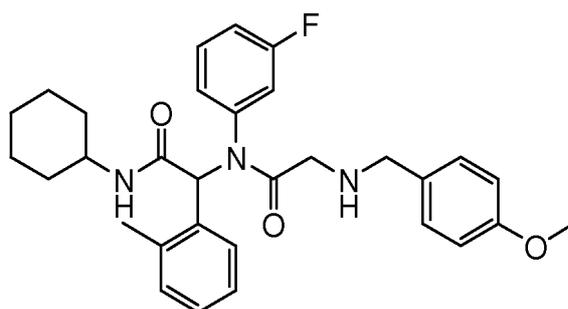
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33-8,32 (d, 1H, J=4,8), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H, J=7,6), 7,19-6,95 (m, 5H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,73-6,71 (d, 1H, J=7,6), 6,25 (s, 1H), 3,99-3,90 (m, 4H), 3,62 (s, 1H), 3,45-3,41 (d, 1H, J=16), 3,23-3,18 (d, 1H, J=18), 2,37 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,29-0,85 (m, 5H); MS: 501,3 (M+1)⁺.

Compuesto 218

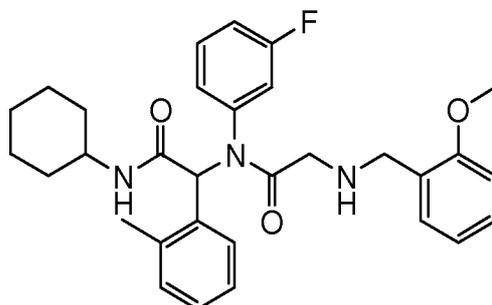
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04 (s, 1H), 7,84 (dr, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,88-6,68 (m, 4H), 6,57-6,54 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,12-6,10 (d, 1H, J=7,6), 5,16-5,13 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 504,2 (M+1)⁺.

Compuesto 210

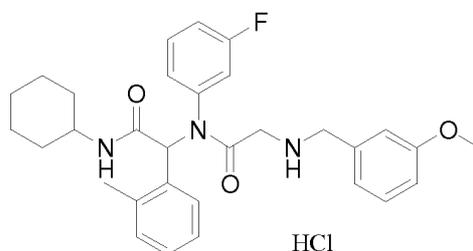
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (s, 1H), 7,84 (dr, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 4H), 6,40-6,38 (d, 2H, J=8,8), 6,24 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,61 (s, 5H), 3,26 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,99 (m, 5H); MS: 504,3 (M+1)⁺.

Compuesto 219

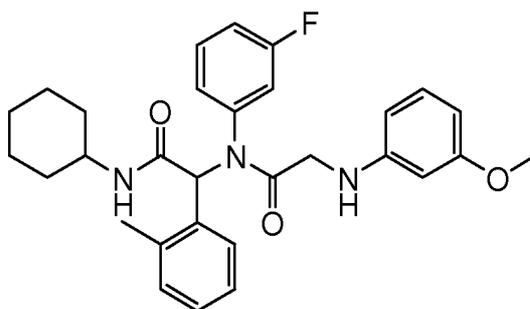
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,75 (dr, 1H), 7,21-7,19 (d, 2H, J=8,4), 7,12-6,96 (m, 4H), 6,87-6,84 (m, 3H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,72-3,61 (m, 6H), 3,28-3,24 (d, 1H, J=16,8), 2,99-2,95 (d, 1H, J=16,4), 2,35 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 518,3 (M+1)⁺.

Compuesto 220

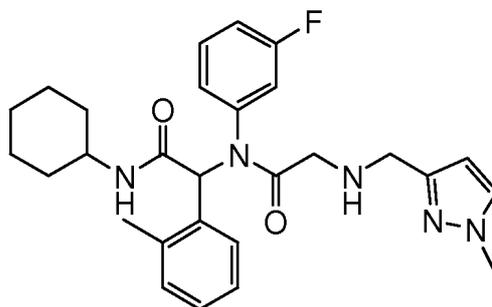
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07-8,06 (d, 1H, J=5,2), 7,77 (dr, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,11-6,83 (m, 7H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,6), 6,48 (dr, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,75-3,62 (m, 6H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,01-2,97 (d, 1H, J=16), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 518,3 (M+1)⁺.

Compuesto 221 (sal de HCl)

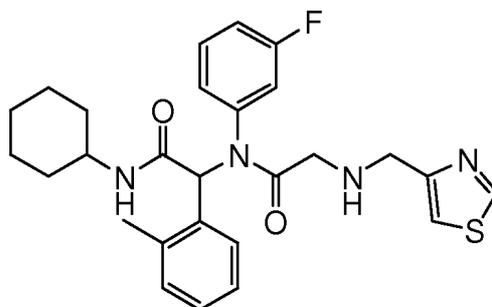
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,11-6,87 (m, 8H), 6,73-6,71 (d, 1H, J=6,4), 6,52 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,98 (m, 5H); MS: 518,3 (M+1)⁺.

Compuesto 247

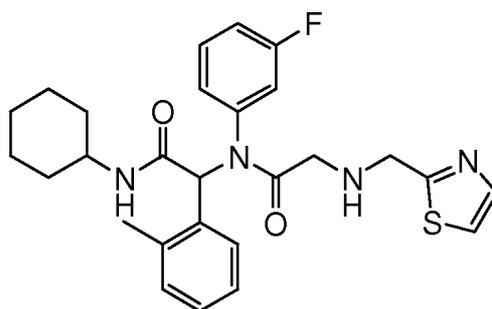
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 1H), 7,86 (dr, 1H), 7,12-6,72 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H), 6,03-5,99 (m, 2H), 5,74-5,71 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 5H), 3,33 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,85 (m, 5H); MS: 504,2 (M+1)⁺.

Compuesto 256

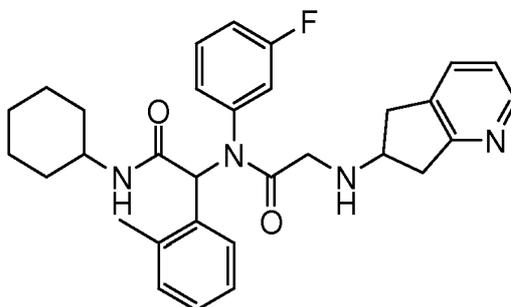
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-8,01 (d, 1H, J=6,8), 7,75 (dr, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11-6,93 (m, 3H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,71-6,69 (d, 1H, J=7,2), 6,46 (dr, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,10-3,06 (d, 1H, J=16,8), 2,87-2,83 (d, 1H, J=16), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 492,3 (M+1)⁺.

Compuesto 267

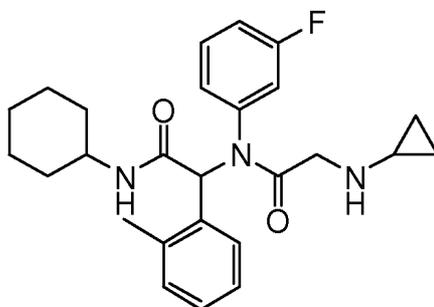
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,01-9,00 (d, 1H, J=1,6), 8,04-8,02 (d, 1H, J=5,2), 7,73 (dr, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10-6,93 (m, 4H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,2), 6,49 (dr, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,18-3,14 (d, 1H, J=16,4), 2,91-2,87 (d, 1H, J=16,4), 2,44 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 495,1 (M+1)⁺.

Compuesto 257

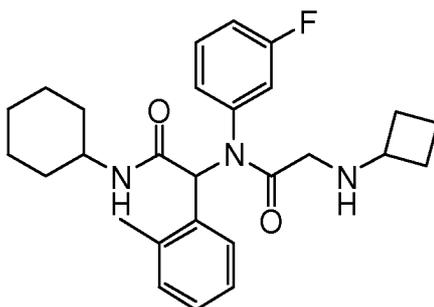
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04-8,02 (d, 1H, J=6,4), 7,67-7,66 (d, 1H, J=3,2), 7,55-7,54 (d, 1H, J=3,2), 7,11-6,82 (m, 5H), 6,71-6,69 (d, 1H, J=7,6), 6,25 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,22-3,18 (d, 1H, J=16,8), 2,98-2,94 (d, 2H, J=16,4), 2,37 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 495,1 (M+1)⁺.

Compuesto 318

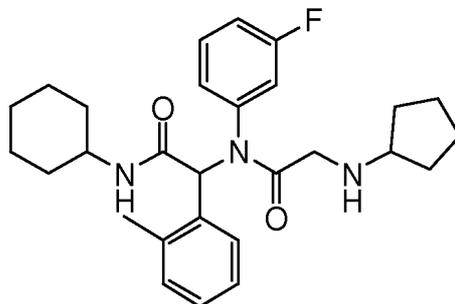
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25-8,24 (d, 1H, J=4,4), 8,05 (s, 1H), 7,79 (dr, 1H), 7,54-7,52 (d, 1H, J=7,2), 7,26-6,99 (m, 5H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,73-6,59 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,33-3,15 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,84 (m, 5H); MS: 515,1 (M+1)⁺.

Compuesto 119

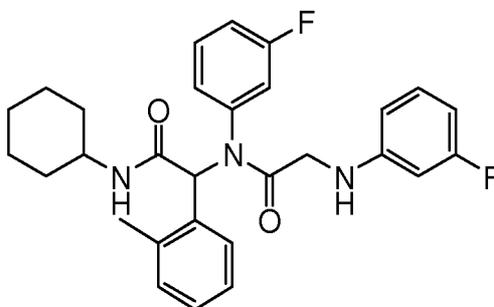
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=6,9), 7,88-7,61 (a, 1H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,84-6,82 (t, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H, J=7,5), 6,26 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,16-2,86 (c, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,79-1,51 (m, 5H), 1,30-1,16 (m, 5H), 0,26-0,09 (m, 4H); MS: 438,2 (M+1)⁺.

Compuesto 120

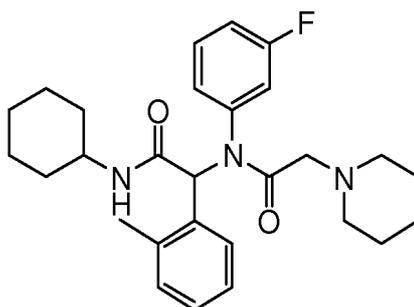
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=6,9), 7,88-7,61 (a, 1H), 7,10-6,94 (m, 4H), 6,88-6,81 (t, 1H), 6,71-6,69 (d, 1H, J=7,2), 6,24 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,02-2,74 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,99-0,96 (m, 16H); MS: 452,2 (M+1)⁺.

Compuesto 121

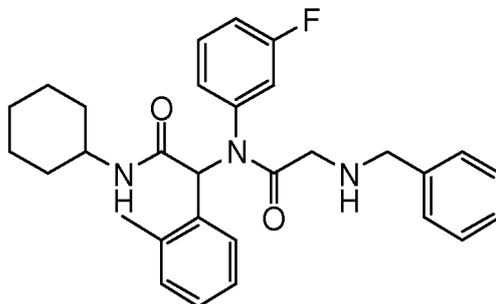
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=7,2), 7,88-7,61 (a, 1H), 7,10-6,94 (m, 4H), 6,87-6,82 (t, 1H), 6,72-6,69 (d, 1H, J=7,5), 6,24 (s, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,09-2,85 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,00 (m, 18H); MS: 466,2 (M+1)⁺.

Compuesto 133

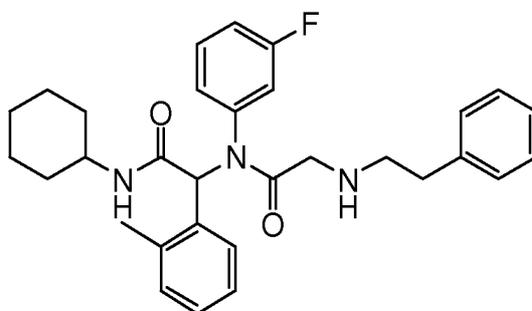
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=6,9), 7,30-6,99 (m, 5H), 6,89-6,84 (t, 1H), 6,75-6,72 (d, 1H, J=7,8), 6,31-6,21 (m, 4H), 6,08-6,05 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 492,2 (M+1)⁺.

Compuesto 141

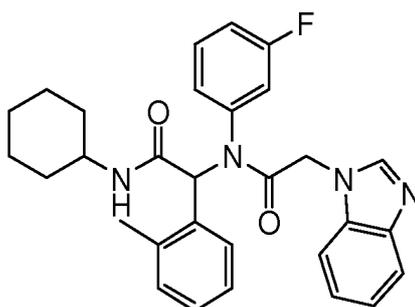
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,96-7,94 (d, 1H, J=6,6), 7,10-6,82 (m, 5H), 6,72-6,69 (d, 1H, J=7,8), 6,23 (s, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,36-0,96 (m, 5H); MS: 466,2 (M+1)⁺.

Compuesto 152

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02-8,00 (d, 1H, J=7,8), 7,29-6,84 (m, 11H), 6,73-6,70 (d, 1H, J=7,2), 6,26 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,10-2,81 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,27-0,99 (m, 5H); MS: 488,3 (M+1)⁺.

Compuesto 154

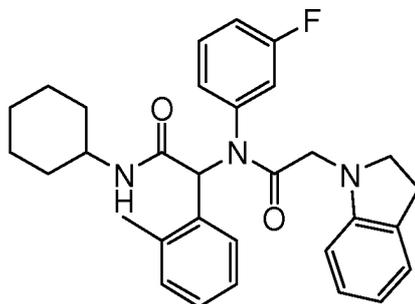
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=7,5), 7,28-6,96 (m, 9H), 6,86-6,82 (t, 1H), 6,72-6,69 (d, 1H, J=7,8), 6,23 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,13-2,84 (m, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-1,00 (m, 5H); MS: 502,3 (M+1)⁺.

Compuesto 135 y su sal de HCl

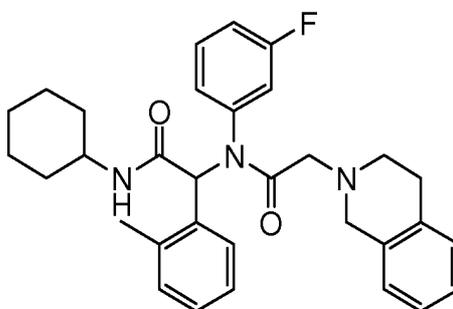
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H, J=8,1), 7,65-7,61 (d, 1H, J=9,3), 7,39-7,36 (d, 1H, J=8,7), 7,27-6,87 (m, 7H), 6,78-6,75 (d, 1H, J=7,5), 6,20 (s, 1H), 5,04-4,69 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,77-1,50 (m, 5H), 1,26-0,94 (m, 5H); MS: 499,2 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

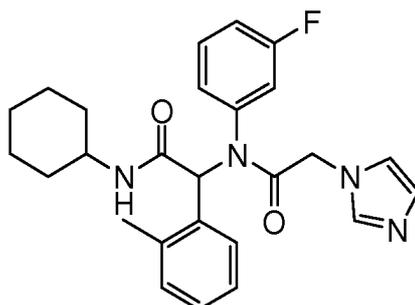
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H, J=8,1), 7,89-7,76 (m, 12H), 6,19 (s, 1H), 5,38-5,05 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,77-1,50 (m, 5H), 1,26-0,95 (m, 5H); MS: 499,2 (M+1)⁺.

Compuesto 153

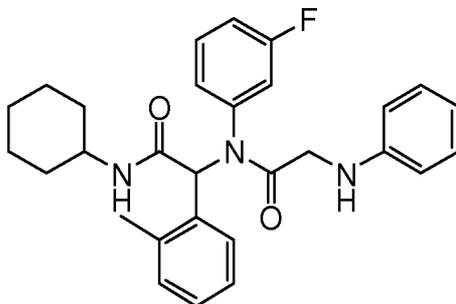
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98-7,96 (d, 1H, J=7,2), 7,12-6,83 (m, 7H), 6,74-6,72 (d, 1H, J=7,5), 6,54-6,49 (t, 1H), 6,24-6,22 (m, 2H), 3,79-3,49 (m, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,87-2,81 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 500,2 (M+1)⁺.

Compuesto 143

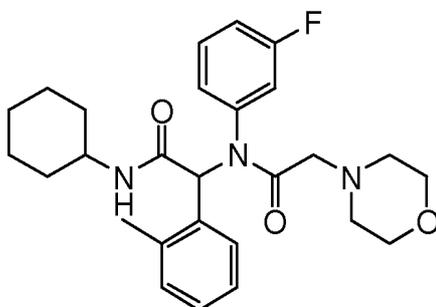
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,97 (d, 1H, J=7,8), 7,10-6,85 (m, 9H), 6,73-6,71 (d, 1H, J=7,5), 6,27 (s, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,14-2,92 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,75-1,57 (m, 5H), 1,26-0,95 (m, 5H); MS: 514,3 (M+1)⁺.

Compuesto 156

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02-8,00 (d, 1H, J=7,2), 7,59 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14-7,01 (m, 4H), 6,89-6,84 (t, 1H), 6,73-6,71 (d, 1H, J=7,2), 6,22-6,20 (m, 2H), 4,87-4,56 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,94 (m, 5H); MS: 449,2 (M+1)⁺.

Compuesto 155

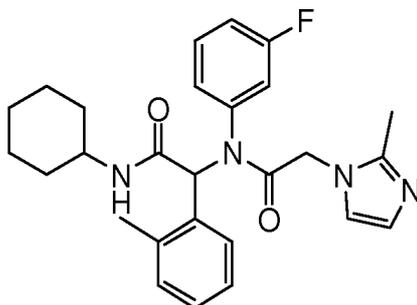
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02-8,00 (d, 2H, J=7,5), 7,86 (a, 1H), 7,12-6,42 (m, 11H), 5,66 (a, 1H), 3,71-3,37 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 5H), 1,29-1,00 (m, 5H); MS: 474,2 (M+1)⁺.

5 Compuesto 134 y su sal de HCl

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98 (s, 1H), 7,76 (a, 1H), 7,09-6,83 (m, 5H), 6,72-6,71 (d, 1H, J=5,7), 6,23 (s, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,46 (s, 4H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 468,2 (M+1)⁺.

10 Sal de HCl:

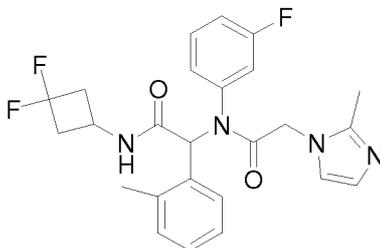
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,65 (a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35-6,66 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 4,03 (a, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,36-3,17 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 5H); MS: 468,3 (M+1)⁺.

Compuesto 165 y su sal de HCl**15**

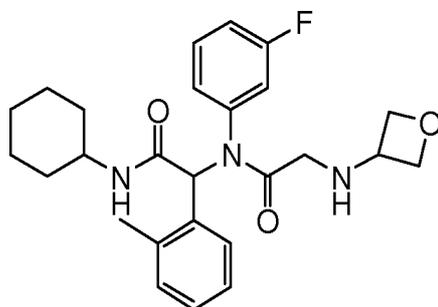
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,98 (d, 1H, J=7,5), 7,13-6,73 (m, 6H), 6,65 (s, 1H), 4,66-4,31 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 463,2 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

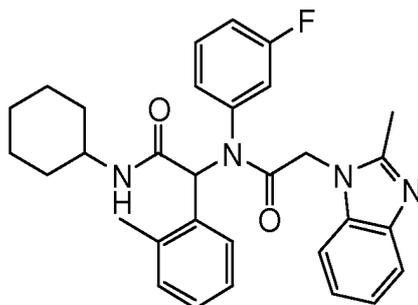
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 14,82 (a, 1H), 8,09-8,07 (d, 1H, J=6,3), 7,85 (a, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,13-6,74 (m, 6H), 6,18 (s, 1H), 5,08-4,67 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 5H); MS: 463,2 (M+1)⁺.

Compuesto 380

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (a, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,17 (m, 1), 2,85 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 7H), 1,92 (m, 2H); MS: 470,9 (M+1)⁺.

5 **Compuesto 170**

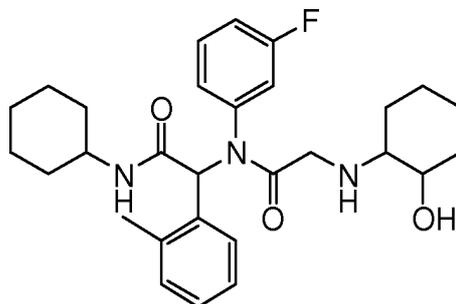
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01-7,99 (d, 1H, J=7,5), 7,10-6,70 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,12-2,81 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 454,3 (M+1)⁺.

10 **Compuesto 173 y su sal de HCl**

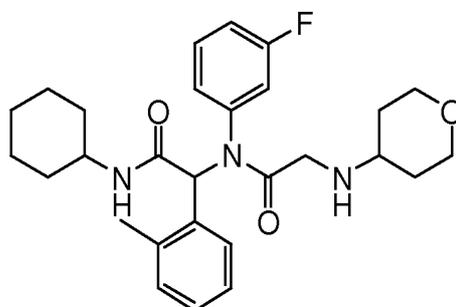
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,51-6,76 (m, 11H), 6,18 (s, 1H), 4,99-4,51 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 1H), 2,39-2,38 (m, 6H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 513,3 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

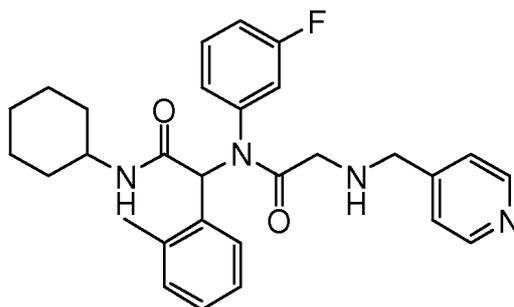
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10-6,80 (m, 13H), 6,17 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,78-1,50 (m, 5H), 1,23-0,96 (m, 5H); MS: 513,2 (M+1)⁺.

Compuesto 180

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,11-6,70 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,12-2,81 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,80-1,42 (m, 7H), 1,30-0,96 (m, 9H); MS: 496,0 (M+1) $^+$.

5 **Compuesto 181**

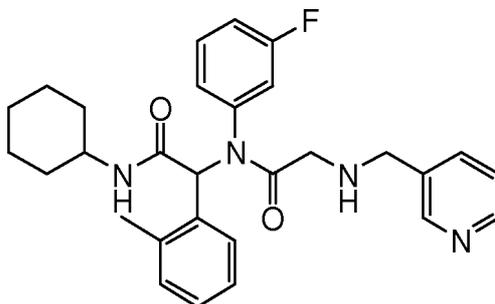
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,79 (a, 1H), 7,12-6,59 (m, 7H), 6,24 (s, 1H), 3,79-3,77 (d, 2H, J=8,1), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 7H), 1,32-0,97 (m, 8H); MS: 482,3 (M+1) $^+$.

10 **Compuesto 171 y su sal de HCl**

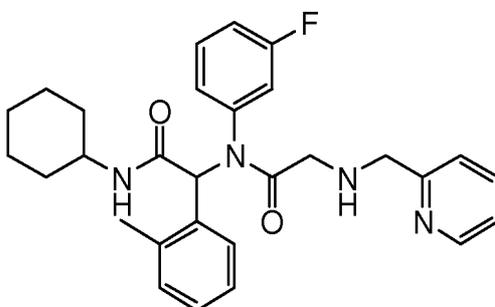
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,44-8,42 (d, 1H, J=5,4), 8,02-8,00 (d, 1H, J=7,2), 7,25-6,70 (m, 8H), 6,25 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 3H), 3,13-2,82 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 489,3 (M+1) $^+$.

Sal de HCl:

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,89 (a, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 3H), 7,14-6,59 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,54 (m, 5H), 1,32-0,96 (m, 5H); MS: 489,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 174

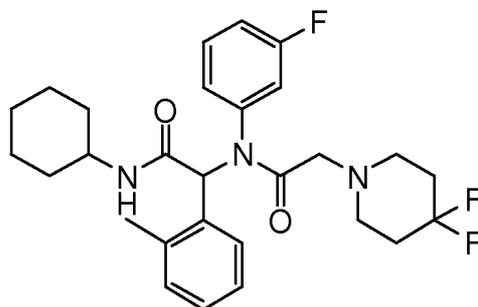
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,44-8,40 (m, 2H), 8,04-8,02 (d, 1H, $J=7,5$), 7,68-6,70 (m, 8H), 6,25 (s, 1H), 3,67-3,61 (m, 3H), 3,16-2,90 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 489,0 ($M+1$) $^+$.

5 Compuesto 172 y su sal de HCl

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48-8,46 (m, 2H), 8,07-8,05 (d, 1H, $J=7,2$), 7,87-6,70 (m, 10H), 6,26 (s, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,27-3,05 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); MS: 489,0 ($M+1$) $^+$.

10 Sal de HCl:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,46 (s, 2H), 8,60 (d, 1H, $J = 3,3$), 8,16 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,46-7,07 (m, 6H), 6,87 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,92 (a, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,00 (m, 5H); MS: 489,2 ($M+1$) $^+$.

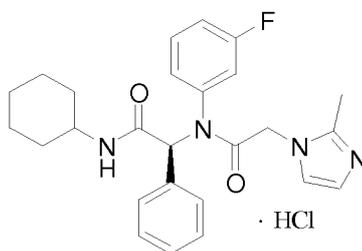
Compuesto 177 y su sal de HCl

15

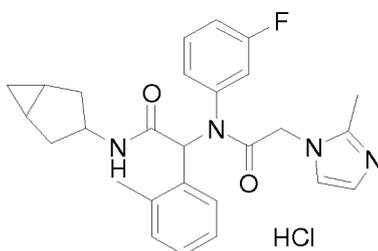
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,97 (s, 1H), 7,72 (a, 1H), 7,09-6,56 (m, 7H), 6,23 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,45 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,83-1,52 (m, 9H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 502,3 ($M+1$) $^+$.

Sal de HCl:

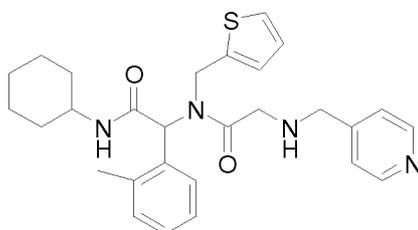
20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,29 (a, 1H), 8,13-6,61 (m, 9H), 6,21 (s, 1H), 4,09-3,19 (m, 7H), 2,37-2,29 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,00 (m, 5H); MS: 502,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 239 (sal de HCl)

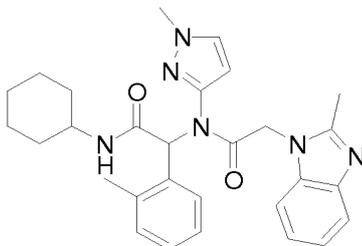
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 14,39 (s, 1H), 8,09-8,07(d, 1H, $J=7,2$), 7,53-7,07 (m, 10H), 6,02 (s, 1H), 4,94-4,74 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,72-1,49 (m, 5H), 1,23-1,07 (m, 5H); MS: 448,2 ($M+1$) $^+$.

5 Compuesto 327 (sal de HCl)

RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): δ 8,12 (a, 1H), 7,82 (a, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,16-6,82 (m, 7H), 5,04 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (m, 2.5H), 1,71 (t, 2H), 1,30 (t, 2H), 0,46 (c, 1H), 0 (c, 1H); MS: 461,2 ($M+1$) $^+$.

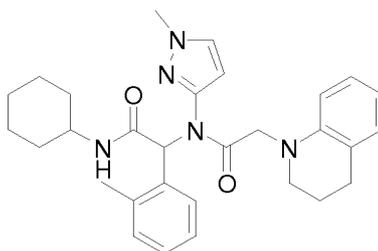
10 Compuesto 169

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49-8,44 (m, 2H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,33-6,30 (m, 9H), 5,73-5,48 (m, 1H), 4,91-4,25 (m, 2H), 3,77-3,23 (m, 5H), 2,19-1,88 (m, 3H), 1,69-1,49 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 6H); MS: 491,2 ($M+1$) $^+$.

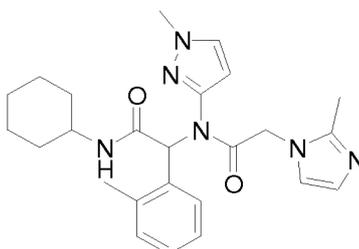
Compuesto 224

15

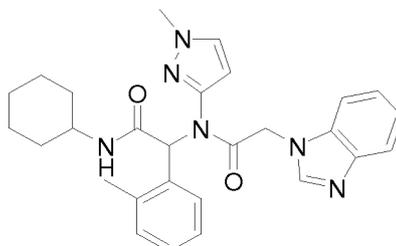
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11-8,08 (d, 1H, $J = 6,9$), 7,52-6,88 (m, 9H), 6,17-6,17 (d, 1H, $J = 2,1$), 6,07 (s, 1H), 5,00-4,94 (d, 1H, $J = 17,4$), 4,65-4,59 (d, 1H, $J = 18,0$), 3,65-3,51 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 5H), 1,27-1,16 (m, 5H); MS: 499,3 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 245

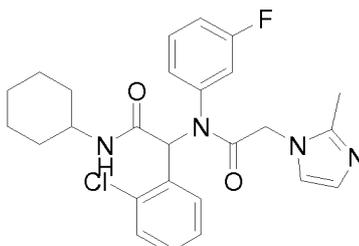
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15-8,13 (d, 1H, J = 8,0), 7,47-7,46 (d, 1H, J = 2), 7,13-6,80 (m, 6H), 6,49-6,29 (t, 1H), 6,29-6,27 (d, 1H, J = 8,4), 5,99 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,98-3,93 (d, 1H, J = 18), 3,67-3,64 (m, 4H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,66-2,65 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,84-1,52 (m, 7H), 1,34-1,14 (m, 7H); MS: 500,3 (M+1)⁺.

Compuesto 250

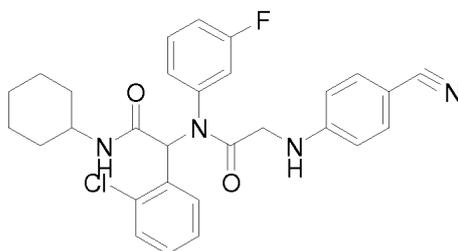
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10-8,08 (d, 1H, J = 7,6), 7,47 (s, 1H), 7,11-6,85 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,73-4,69 (d, 1H, J = 17,6), 4,40-4,36 (d, 1H, J = 16,8), 3,66-3,61 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,52-1,06 (m, 5H); MS: 449,2 (M+1)⁺.

Compuesto 255

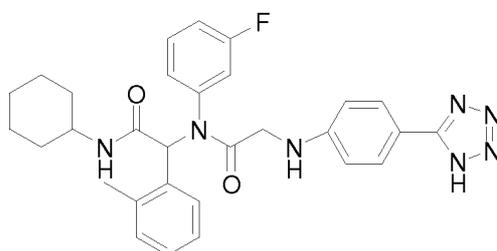
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (s, 1H), 8,10-8,06 (d, 1H, J = 7,6), 7,66-7,60 (d, 1H, J = 7,6), 7,52-7,51 (d, 1H, J = 2,0), 7,33-6,88 (m, 7H), 6,18-6,17 (d, 1H, J = 1,6), 6,09 (s, 1H), 5,12-5,08 (d, 1H, J = 16,8), 4,76-4,72 (d, 1H, J = 17,2), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,74-1,63 (m, 5H), 1,30-1,09 (m, 5H); MS: 485,2 (M+1)⁺.

Compuesto 314

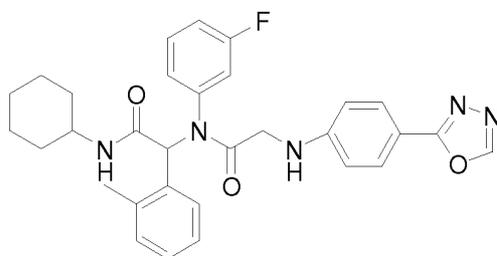
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30-8,28 (d, 1H, J = 5,2), 7,80-7,79 (d, 1H, J = 6,0), 7,40-6,79 (m, 9H), 6,30 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,51-4,47 (d, 1H, J = 16,4), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,28-0,89 (m, 5H); MS: 483,1 (M+1)⁺.

Compuesto 322

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28-8,27 (d, 1H $J = 6,4$), 7,79-6,82 (m, 10H), 6,56-6,53 (d, 2H, $J = 8,4$), 6,33 (s, 1H), 3,81-3,42 (m, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,28-0,99 (m, 5H); MS: 519,0 ($M+1$) $^+$.

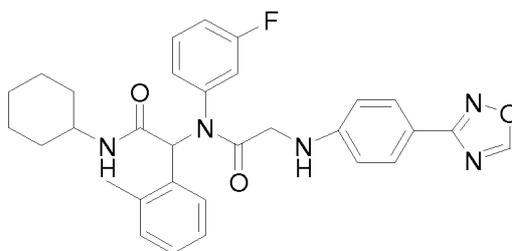
5 **Compuesto 285**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21-7,69 (m, 4H), 7,14-6,65 (m, 9H), 6,18-6,16 (d, 1H, $J = 7,2$), 5,63-5,68 (t, 1H), 5,17-5,12 (t, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,27-0,87 (m, 5H); MS: 542,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 290

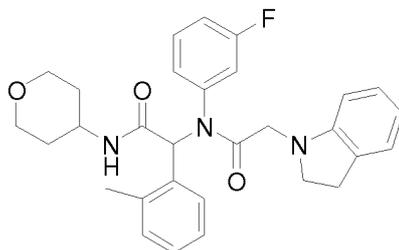
10

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, 2H $J = 8,4$), 7,12-6,60 (m, 10H), 6,24 (s, 1H), 3,85-3,82 (d, 1H, $J = 14,0$), 3,63-3,42 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,28-0,86 (m, 5H); MS: 542,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 291

15

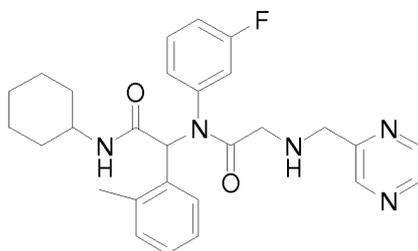
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 2H, $J = 8,8$), 7,12-6,47 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 3,80-3,60 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-1,05 (m, 5H); MS: 542,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 195

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12-8,10 (m, 1H), 7,18-6,22 (m, 13H), 3,86-3,74 (m, 3H), 3,54-3,49 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,01-1,67 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 6H); MS: 502,2 (M+1)⁺.

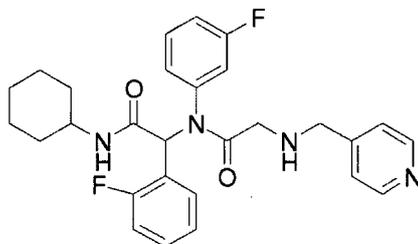
5 **Compuesto 207**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-6,38 (m, 11H), 5,61-5,55 (m, 1H), 4,87-4,65 (m, 3H), 4,07-3,84 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18-1,92 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,32-1,07 (m, 6H); MS: 494,2 (M+1)⁺.

Compuesto 254

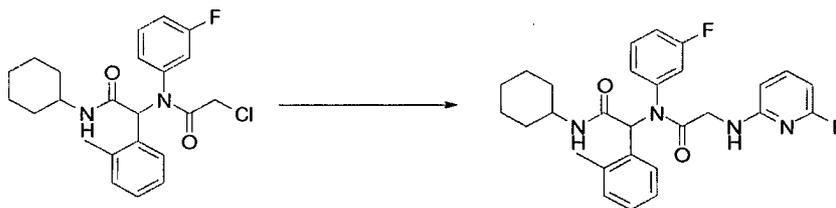
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60-8,48 (m, 3H), 8,03-7,74 (m, 2H), 7,11-6,24 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,21-2,89 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,29-0,81 (m, 5H); MS: 490,2 (M+1)⁺.

Compuesto 323

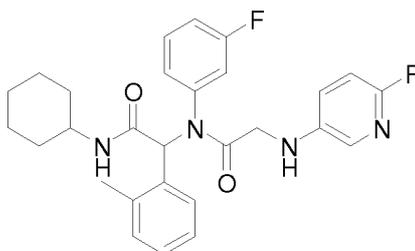
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, 2H, J=5,6 MHz), 8,24 (d, 1H, J=7,2 MHz), 7,28-6,87 (m, 10H), 6,32 (s, 1H), 3,74-3,65 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 5H), 1,21-0,86 (m, 5H); MS: 493,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 3. Preparación del compuesto 302. El compuesto 302 también se sintetizó mediante el esquema 2 usando el protocolo siguiente.



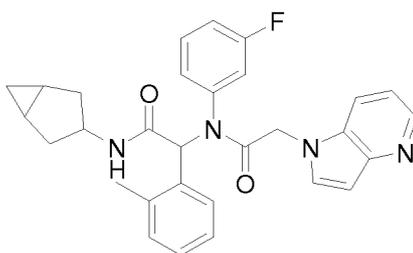
- A una solución del compuesto 118 (400 mg, 0,96 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió 6-fluoro-piridin-2-ilamina (269 mg, 2,4 mmol) y NaI (288 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y se añadió DCM (20 ml). La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (196 mg, 41,52% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,33-7,02 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,72-6,65 (m, 2H), 6,48-6,47 (d, 1H, J=7,2), 6,23 (s, 1H), 6,12-6,10 (d, 1H, J=6,8), 3,86-3,83 (d, 1H, J=13,6), 3,62-3,61 (d, 1H, J=6), 3,49-3,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,25-0,96 (m, 5H); MS: 493,1 (M+1)⁺.
- 10 Los compuestos siguientes también se sintetizaron mediante el esquema 2 siguiendo el procedimiento general expuesto anteriormente para el compuesto 302. La sal de HCl correspondiente se sintetizó siguiendo el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa B.

Compuesto 237

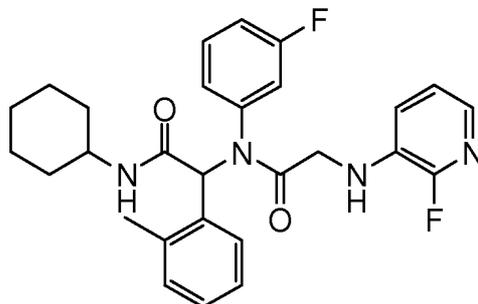


- 15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄), δ 8,27-8,017 (a, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 4H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,01 (t, 1H, J=6), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,61 (a, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 493,2 (M+1)⁺.

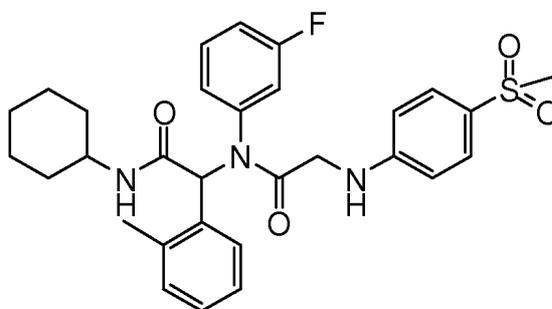
Compuesto 325



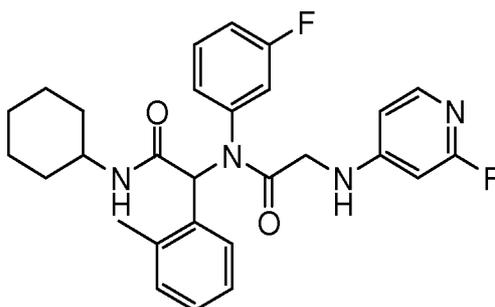
- 20 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄), δ 8,65 (d, 1H, J=8), 8,62 (d, 1H, J=6), 8,26 (d, 1H, J=4), 8,02 (a, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=6), 7,24-7,12 (m, 4H), 7,01-6,90 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,64 (d, 0,59H, J=16), 3, 5,41 (d, 1H, J=16), 4,35 (t, 1H, J=8), 2,55 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 3H), 0,46 (m, 1H), 0 (m, 1H); MS: 497,2 (M+1)⁺.

Compuesto 272

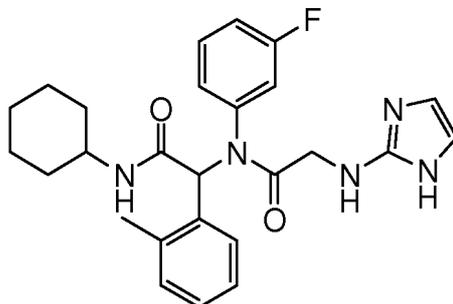
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 7,85 (dr, 1H), 7,35-7,34 (d, 1H, J=4,8), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,87-6,85 (d, 2H, J=6,8), 6,74-6,66 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,43-2,34 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 493,1 (M+1)⁺.

Compuesto 258

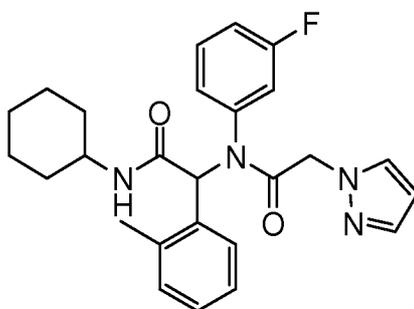
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,87 (dr, 1H), 7,55-7,53 (d, 2H, J=8,4), 7,12-6,97 (m, 4H), 6,89-6,73 (m, 3H), 6,60-6,58 (d, 2H, J=8,8), 6,22 (s, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,62-3,61 (d, 1H, J=6,4), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 552,1 (M+1)⁺.

Compuesto 280

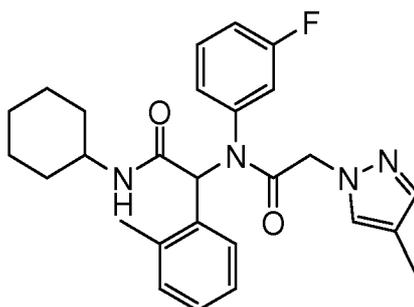
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59-8,54 (d, 2H, J=19,2), 8,07-7,88 (m, 3H), 7,42-7,05 (m, 4H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,78-6,63 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 4,95-4,74 (m, 2H), 3,62-3,60 (d, 1H, J=6), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 493,1 (M+1)⁺.

Compuesto 308

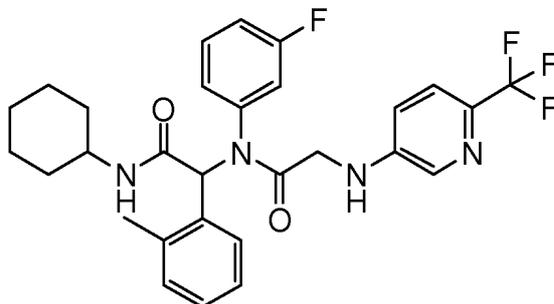
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04-8,03 (d, 1H, J=4,4), 7,79 (dr, 1H), 7,30 (dr, 1H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,74-6,72 (d, 2H, J=7,2), 6,43 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,40-4,35 (d, 1H, J=16,8), 4,13-4,08 (d, 1H, J=17,6), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-0,83 (m, 5H); MS: 464,1 (M+1)⁺.

Compuesto 317

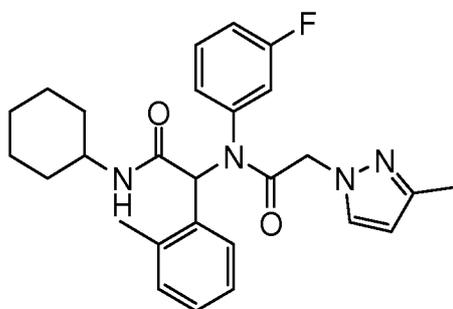
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40-7,00 (m, 5H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,73-6,54 (m, 2H), 6,22-6,20 (m, 2H), 4,87-4,83 (d, 1H, J=15,6), 4,60-4,57 (d, 1H, J=15,2), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,38-2,34 (s, 3H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 449,1 (M+1)⁺.

Compuesto 309

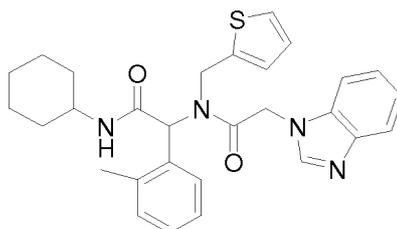
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (dr, 1H), 7,32-7,00 (m, 6H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,72-6,51 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 3H), 1,98-1,96 (m, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 463,1 (M+1)⁺.

Compuesto 279

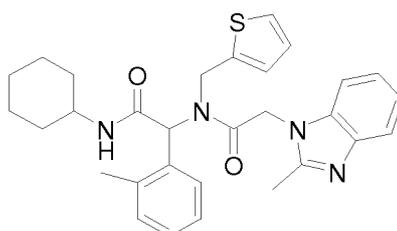
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 2H), 7,86 (dr, 1H), 7,51-7,49 (d, 1H, J=9,2), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,87-6,74 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 3,90-3,85 (d, 1H, J=20,4), 3,61 (s, 1H), 3,48-3,44 (d, 1H, J=16), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,28-0,99 (m, 6H); MS: 543,1 (M+1)⁺.

Compuesto 298

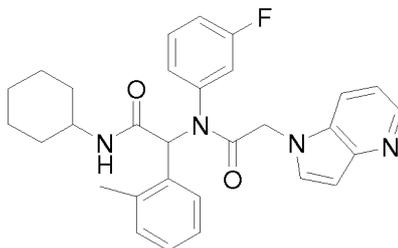
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45-7,00 (m, 5H), 6,86-6,54 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,47-4,43 (d, 1H, J=16), 3,62-3,61 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 463,1 (M+1)⁺.

Compuesto 167

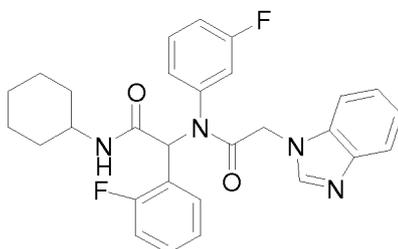
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,86-6,44 (m, 14H), 5,34-4,82 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,91-0,87 (m, 10H); MS: 501,2 (M+1)⁺.

15 **Compuesto 175**

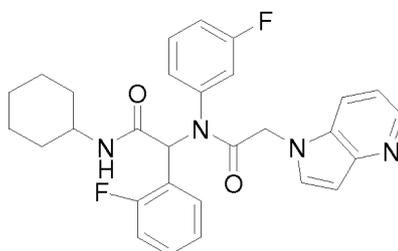
RMN ¹H (300 MHz, MeOD-d₄): δ 7,55-6,67 (m, 11H), 6,39 (s, 1H), 5,44-4,87 (m, 4H), 3,73 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,83-1,59 (m, 5H), 1,39-1,15 (m, 5H); MS: 515,0 (M+1)⁺.

Compuesto 252

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (s, 1H), 8,66-6,78 (m, 13H), 6,18 (s, 1H), 5,61-5,24 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,71-1,49 (m, 5H), 1,22-1,04 (m, 5H); MS: 499,2 ($M+1$) $^+$.

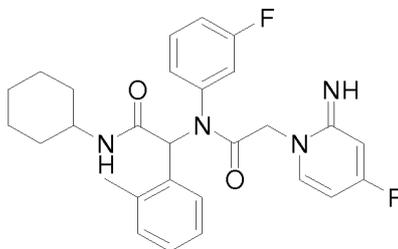
5 **Compuesto 321**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,19-8,12 (m, 2H), 7,68-6,95 (m, 12H), 6,26 (s, 1H), 5,06 (d, 1H, $J=16,8$ MHz), 4,74 (d, 1H, $J=20,0$ MHz), 3,59 (m, 1H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,25-0,92 (m, 5H); MS: 503,1 ($M+1$) $^+$.

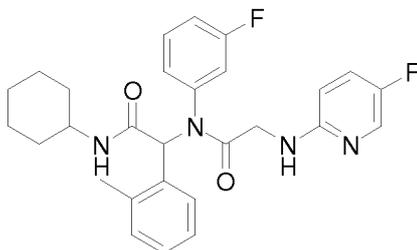
Compuesto 324

10

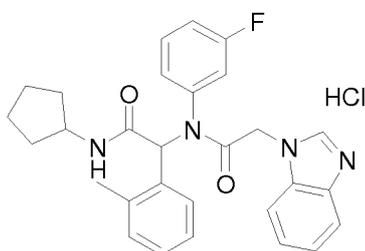
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38-8,19 (m, 4H), 7,38-6,93 (m, 9H), 6,52 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,45-5,03 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,23-0,93 (m, 5H); MS: 503,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 240

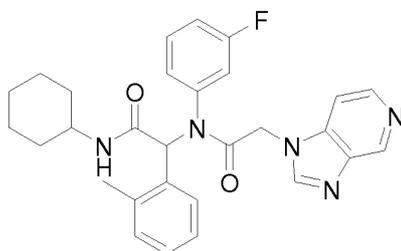
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,84 (a, 2H), 8,15-8,06 (m, 2H), 7,25-6,72 (m, 10H), 6,13 (s, 1H), 4,88-4,78 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,34-0,87 (m, 5H); MS: 493,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 253

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04 (a, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,37-6,65 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,34-1,07 (m, 5H); MS: 493,2 (M+1)⁺.

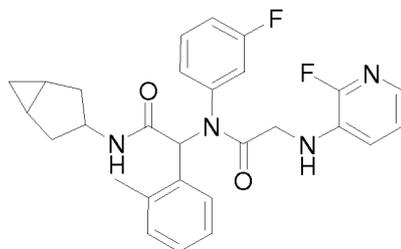
5 **Compuesto 162**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 89,46 (s, 1H), 8,13-6,77 (m, 13H), 6,19 (s, 1H), 5,41-5,12 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,56-1,26 (m, 6H); MS: 485,6 (M+1)⁺.

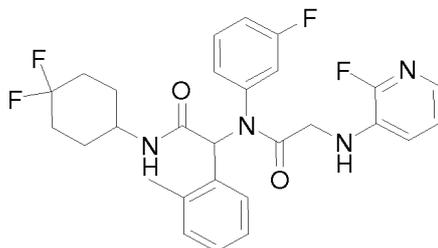
Compuesto 266

10

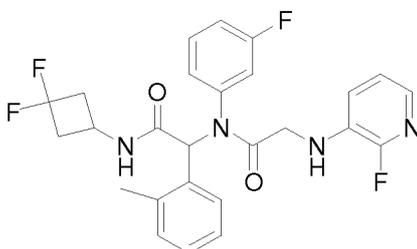
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,64-8,51 (m, 2H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,12-6,77 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,81-5,19 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85-1,44 (m, 4H), 1,33-0,96 (m, 6H); MS: 499,2 (M+1)⁺.

Compuesto 377

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,92-7,81 (2H, a), 7,36 (d, 1H, J = 4,4), 7,13-7,01 (m, 5H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, J = 4,4), 3,83 (dd, 1H, J = 16,8, 4,8), 3,46 (d, 1H, J = 16,0), 3,33 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,63 (c, 2H, J = 13,6), 1,24-1,20 (m, 3H); MS: 490,7 (M+1)⁺.

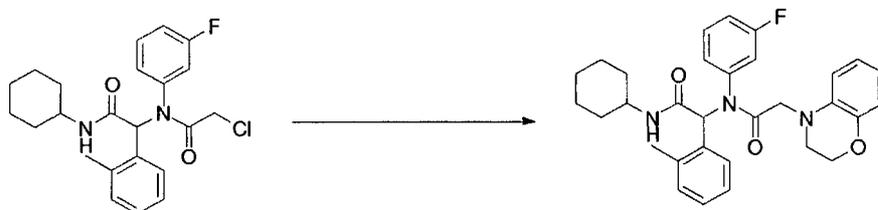
Compuesto 378

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,16 (a, 1H), 7,84 (a, 1H), 7,36 (d, 1H, *J* = 4,8), 7,14-7,02 (m, 5H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,75 (d, 1H, *J* = 8,4), 6,22 (s, 1H), 5,84 (t, 1H, *J* = 5,2), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,49 (d, 1H, *J* = 12,4), 2,39 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 6H), 151-1,49 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H); MS: 528,7 (M+1)⁺.

Compuesto 381

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (s, 1H), 7,77-7,35 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 5H), 6,90-6,67 (m, 4H), 6,21 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,38 (m, 5H); MS: 500,9 (M+1)⁺.

Ejemplo 4. Preparación del compuesto 202 y su sal de HCl. El compuesto 202 también se preparó por el esquema 2, usando el protocolo siguiente. La sal de HCl correspondiente se preparó a partir del compuesto 202 siguiendo el protocolo expuesto en el ejemplo 1, etapa B.



15 A una solución del compuesto 118 (1,3 g, 3,1 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió Et₃N (1,9 g, 18,7 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (422 mg, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró y se añadió DCM (20 ml). El líquido orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 4,37% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (dr, 1H), 7,14-7,12 (d, 1H, *J*=6,8), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,72-6,63 (m, 4H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,38-6,36 (d, 1H, *J*=8), 6,19 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,92-3,87 (d, 1H, *J*=17,2), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,27-0,93 (m, 5H); LC-MS: pureza > 95 %, MS: 516,3 (M+1).

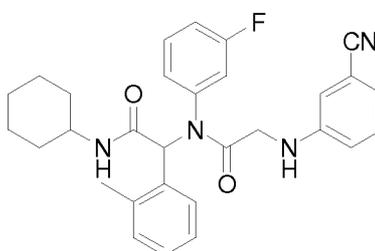
Sal de HCl:

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,93 (a, 2H), 7,13-6,18 (m, 11H), 4,09 (m, 1H), 3,86-3,55 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,32-0,89 (m, 5H); MS: 514,3 (M+1)⁺.

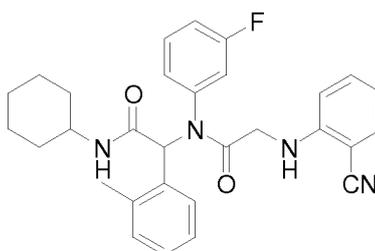
Los compuestos siguientes también se sintetizaron mediante el esquema 2 siguiendo el procedimiento general expuesto anteriormente para el compuesto 202. La sal de HCl correspondiente se sintetizó siguiendo el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa B.

Compuesto 242

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,12-6,84 (m, 7H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,29-0,85 (m, 5H); MS: 492,2 (M+1)⁺.

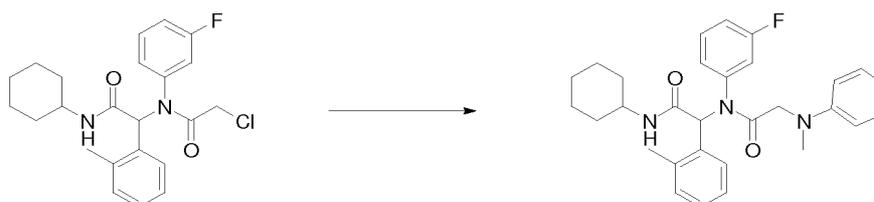
Compuesto 265

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,13 (m, 4H), 7,00-6,91 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J=5,7 MHz), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,25 (d, 1H, J=5,7 MHz), 5,03 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,56 (d, 2H, J=3,3 MHz), 2,40 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,36-1,10 (m, 5H); MS: 499,1 (M+1)⁺.

Compuesto 278

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,13 (m, 4H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J=6,8 MHz), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,25 (d, 1H, J=7,6 MHz), 5,03-5,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58-3,57 (d, 2H, J=4,4 MHz), 2,40 (s, 3H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,36-1,02 (m, 6H); MS: 499,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 5. Preparación del compuesto 161. El compuesto 161 se preparó de acuerdo con el esquema 2 usando el protocolo siguiente.

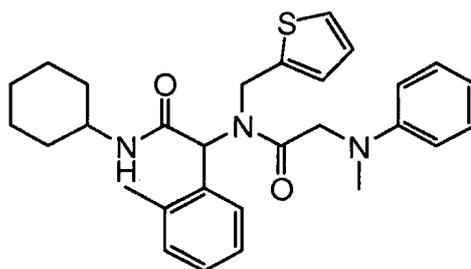


A una solución del compuesto 118 (200 mg, 0,48 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Et₃N (0,4 ml, 2,87 mmol) y metilfenil-amina (103 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y después se extrajo con DCM (3x10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado

en forma de un sólido de color blanco (10,7 mg, 4,58 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,94-7,92 (d, 1H, J = 6,6), 7,15-6,51 (m, 12H), 6,18 (s, 1H), 3,97-3,91 (d, 1H, J = 17,1), 3,71-3,58 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,26-0,99 (m, 5H); MS: 488,2 (M+1)⁺.

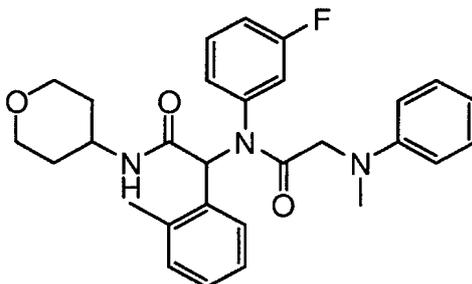
5 Los compuestos siguientes también se sintetizaron mediante el esquema 2 siguiendo el procedimiento general expuesto anteriormente para el compuesto 161. La sal de HCl correspondiente se sintetizó siguiendo el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa B.

Compuesto 182

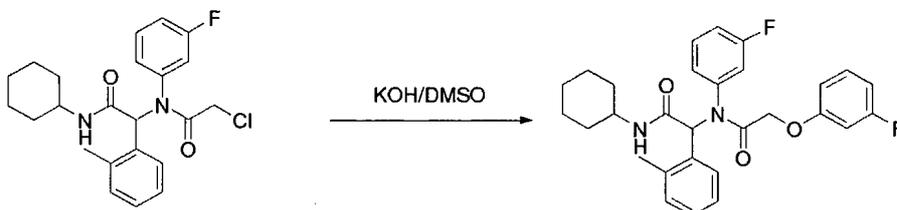


10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16-7,94 (m, 1H), 7,30-6,53 (m, 10H), 6,40-6,38 (d, 1H, J=10,8), 6,24-5,66 (m, 1H), 4,99-4,70 (m, 1H), 4,36-4,06 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 3H), 2,21-1,99 (m, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,23-0,85 (m, 5H); MS: 490,2 (M+1)⁺.

Compuesto 183

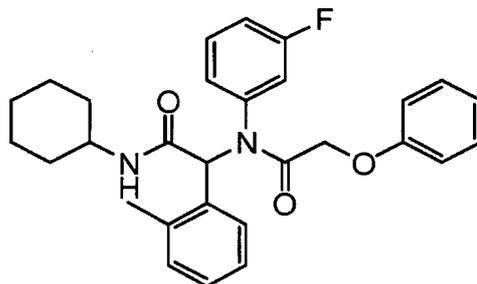


15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09-8,07 (d, 1H, J=8), 7,82 (a, 1H), 7,15-6,98 (m, 6H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,72-6,51 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 3,98-3,92 (d, 1H, J=22,8), 3,81-3,66 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,70-1,66 (d, 2H, J=14,8), 1,38-1,12 (m, 4H); MS: 490,2 (M+1)⁺. **Ejemplo 6. Preparación del compuesto 189.** El compuesto 189 se sintetizó de acuerdo con el esquema 3 usando el protocolo siguiente

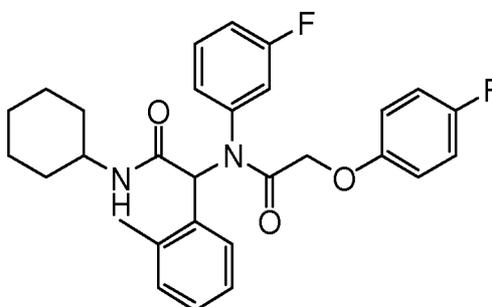


20 A una suspensión de KOH (105 mg, 1,87 mmol) en DMSO seco (5 ml) se le añadió 3-fluorofenol (106 mg, 0,94 mmol) y el compuesto 118 (260 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con H₂O (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (122,5 mg, 40% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-8,00 (d, 1H, J=6,9), 7,31-6,62 (m, 11H), 6,21 (s, 1H), 4,69-4,23 (m, 2H), 3,62-3,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,76-1,56 (m, 5H), 1,29-1,00 (m, 5H); MS: 493,2 (M+1)⁺.

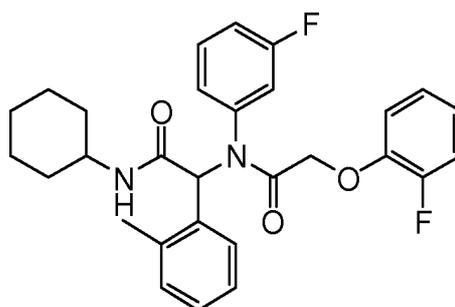
Los compuestos siguientes también se sintetizaron mediante el esquema 2 siguiendo el procedimiento general expuesto anteriormente para el compuesto 189. La sal de HCl correspondiente se sintetizó siguiendo el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa B.

Compuesto 136

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02-8,00 (d, 1H, $J=6,9$), 7,27-6,73 (m, 11H), 6,22 (s, 1H), 4,63-4,20 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,55 (m, 5H), 1,29-1,00 (m, 5H); MS: 475,2 ($M+1$) $^+$.

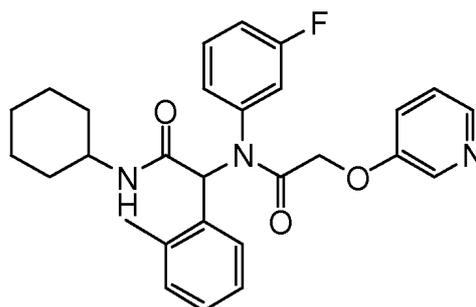
5 **Compuesto 194**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01-7,99 (d, 1H, $J=7,8$), 7,10-6,71 (m, 10H), 6,19 (s, 1H), 4,61-4,17 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,75-1,49 (m, 5H), 1,28-1,00 (m, 5H); MS: 493,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 196

10

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02-8,01 (d, 1H, $J = 7,2$), 7,21-6,73 (m, 10H), 6,21 (s, 1H), 4,74-4,34 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,75-1,49 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 493,2 ($M+1$) $^+$.

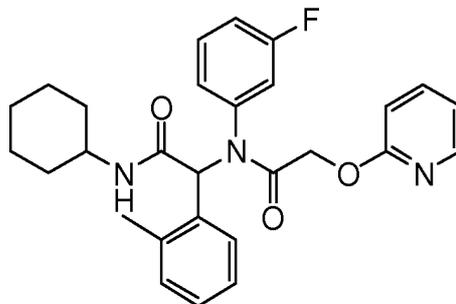
Compuesto 197 y su sal de HCl

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17-8,14 (m, 2H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,31-6,74 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,75-4,31 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 476,2 (M+1)⁺.

Sal de HCl:

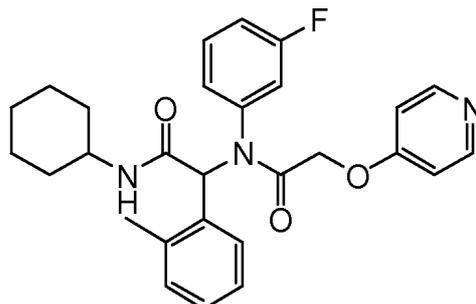
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (m, 2H), 8,06-7,77 (m, 3H), 7,15-6,74 (m, 6H), 6,17 (s, 1H), 4,96-4,50 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,34-1,00 (m, 5H); MS: 476,2 (M+1)⁺.

Compuesto 198



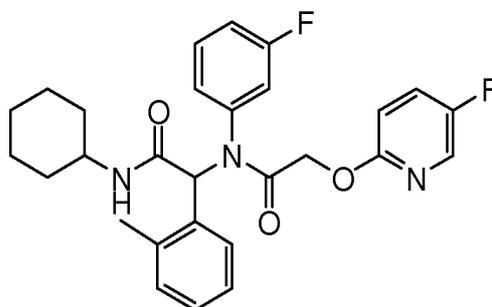
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10-8,08 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,15-6,70 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,73-4,43 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 476,2 (M+1)⁺.

10 **Compuesto 199**



RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04-8,02 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,14-7,67 (m, 6H), 6,18 (s, 1H), 6,04-6,01 (m, 2H), 4,62-4,35 (m, 2H), 3,62-3,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 476,2 (M+1)⁺.

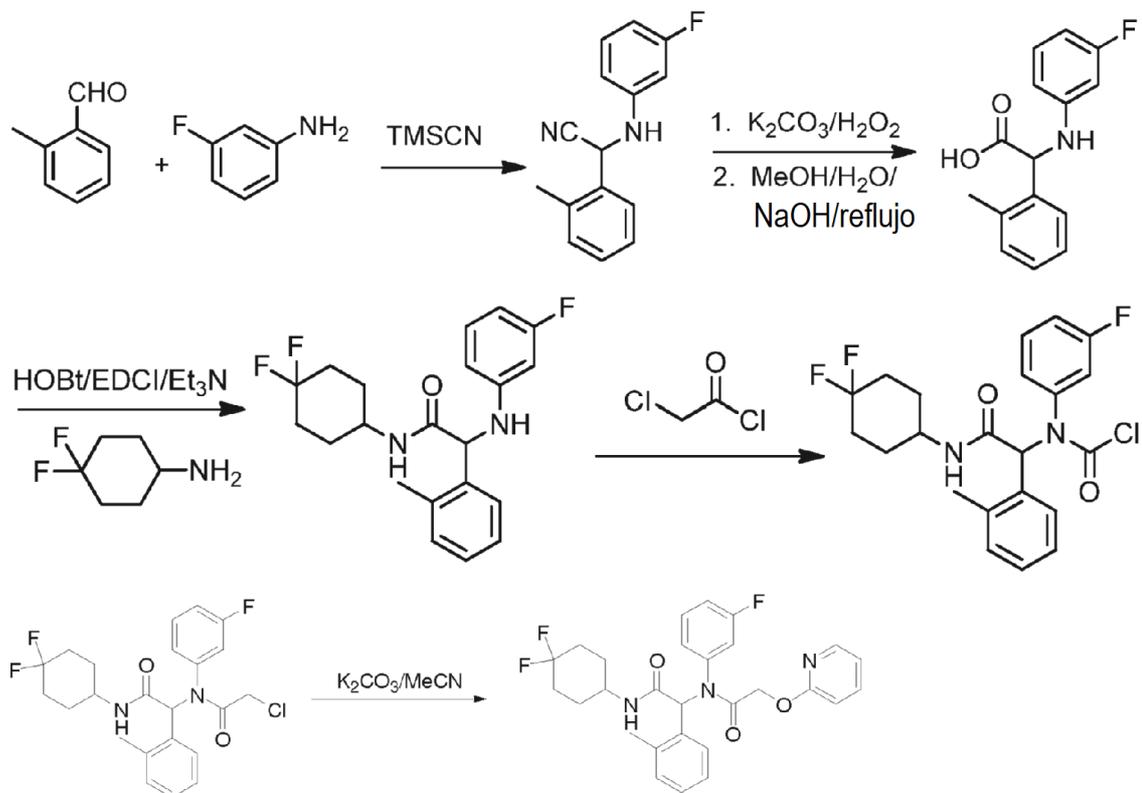
Compuesto 260



15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08-8,07 (d, 1H, J=2,4), 8,01 (s, 1H), 7,87 (a, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,15-6,69 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,71-4,44 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,28-0,94 (m, 5H); MS: 494,1 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo 7. Preparación del compuesto 331.** El compuesto 331 se preparó usando el protocolo siguiente. La 2-[(2-cloro-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-o-tolil-acetamida usada en el protocolo expuesto a continuación se preparó de acuerdo con el esquema 4. Ese compuesto de cloroacetilo se convirtió en el compuesto 331 se preparó de acuerdo con el Esquema 3.



Etapa A: (3-fluoro-fenilamino)-o-tolil-acetonitrilo. Se agitó una mezcla de 2-metil-benzaldehído (0,6 g, 5 mmol) y 3-fluoro-fenilamina (0,56 g, 5 mmol) durante una noche a temperatura ambiente seguido de la adición de TMSCN (0,6 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 8 horas. Se añadió Et₂O (20 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el (3-fluoro-fenilamino)-o-tolil-acetonitrilo, que se usó directamente sin purificación adicional (0,9 g, 77% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, 1H, J = 6,9), 7,37-7,18 (m, 4H), 6,59-6,46 (m, 3H), 5,43 (d, 1H, J = 7,8), 3,95 (d, 1H, J = 7,8), 2,38 (s, 3H); MS: 214,1 (M-26)⁺.

Etapa B: Ácido (3-fluoro-fenilamino)-o-tolil-acético. A una mezcla de (3-fluoro-fenilamino)-o-tolil-acetonitrilo (0,48 g, 2 mmol) y K₂CO₃ (0,14 g, 1 mol) en DMSO (2,5 ml) se le añadió H₂O₂ (30%, 0,34 g) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH/H₂O (4:1, 5 ml) y después se añadió NaOH (0,24 g, 6 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró. Se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (25 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH=4 con HCl conc., se extrajo con DCM (3x20 ml). La capa de DCM combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar el ácido (3-fluoro-fenilamino)-o-tolil-acético (0,4 g, 80% de rendimiento), que se usó directamente en la etapa siguiente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (d, 1H, J = 7,2), 7,37-7,21 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,40-6,18 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 2,53 (s, 3H); MS: 214,1 (M-45)⁺.

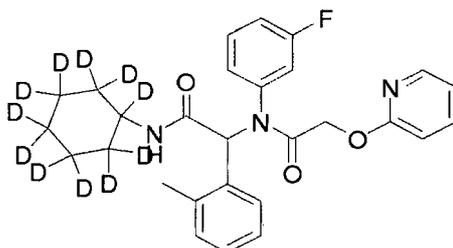
Etapa C: N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-(3-fluoro-fenilamino)-2-o-tolil-acetamida. A una solución de ácido (3-fluorofenilamino)-fenil-acético (259 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HOBt (162 mg, 1,2 mmol), EDCI (240 mg, 1,2 mmol), Et₃N (0,5 ml) y 4,4-difluoro-ciclohexilamina (170 mg, 1,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 30 ml de agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se lavó con Et₂O para dar la N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-(3-fluoro-fenilamino)-2-o-tolil-acetamida, que se usó directamente sin purificación adicional (280 mg, 68 % de rendimiento).

Etapa D: 2-[(2-cloro-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-o-tolil-acetamida. A una mezcla de N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-(3-fluoro-fenilamino)-2-o-tolil-acetamida (280 mg, 0,74 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió cloruro de cloro-acetilo (100 mg, 0,9 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de acetato de etilo y el disolvente se lavó con solución de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se lavó con Et₂O para dar la 2-[(2-cloro-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-o-tolil-acetamida (230 mg, 68 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18-7,11 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,33 (d, 1H), 3,97 (a, 1H), 3,86 (c, H), 2,39 (s, 3H), 2,09-1,79 (m, 6H), 1,56-1,39 (m, 2H); MS: 452,8 (M+1)⁺.

- 5 **Etapa E: Compuesto 331.** Una mezcla de 2-[(2-cloro-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-otolil acetamida (100 mg, 0,22 mmol), Se calentó a 40 °C K₂CO₃ (90 mg, 0,66 mmol) y piridin-2-ol (42 mg, 0,44 mol) en MeCN (5 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en agua (25 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC (DCM/MeOH=20/1) para dar el producto deseado (20 mg, 17% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ 8,08 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,26-6,82 (m, 9H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,6 (dd, 2H), 3,96 (a, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,07-1,59 (m, 6 H), 1,51-1,25 (m, 2H); MS: 512,2 (M+1)⁺

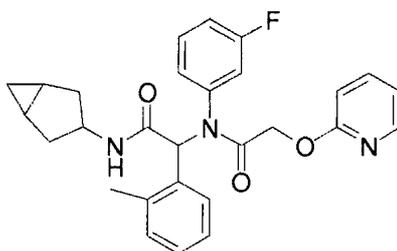
- 10 Los compuestos siguientes también se sintetizaron a partir del compuesto e de cloroacetilo apropiado, siguiendo el procedimiento general expuesto anteriormente en la etapa E.

Compuesto 351



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 8,07 (dd, 1H, J=4,8, 12), 7,56 (td, 1H, J=6,8, 1,6), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 5H), 5,39 (s, 1H), 4,74 (d, 1H, J=14,8), 4,55 (d, 1H, J=15,2), 2,41 (s, 3H); MS: 487,3 (M+1)⁺.

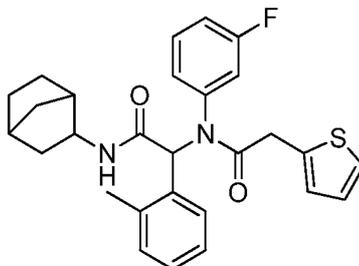
- 15 **Compuesto 354**



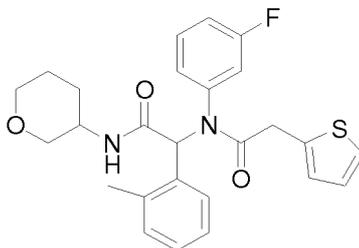
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10-7,68 (m, 4H), 7,15-6,64 (m, 9H), 6,20 (s, 1H), 4,70 (d, 1H, J=14,4 MHz), 4,43 (d, 1H, J=15,2 MHz), 4,16 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H), 0,36-0,34 (m, 1H), 0,00--0,03 (m, 1H); MS: 474,2 (M+1)⁺.

- 20 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el esquema 4 (y las etapas A-D anteriores), usando la amina R¹ y el derivado de cloroacetilo de R⁴ apropiados.

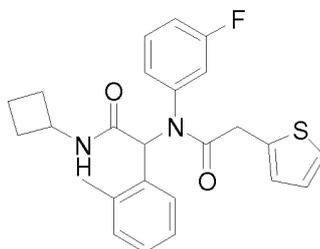
Compuesto 186



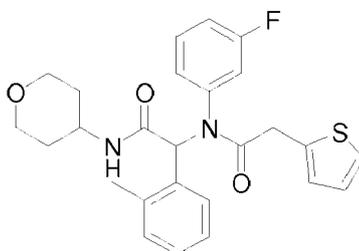
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (m, 1H), 7,77-6,50 (m, 11H), 6,32 (s, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-0,75 (m, 10H); MS: 477,2 (M+1)⁺.

Compuesto 200

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36-6,28 (m, 11H), 3,76-2,87 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,86-1,23 (m, 4H); MS: 467,1 (M+1) $^+$.

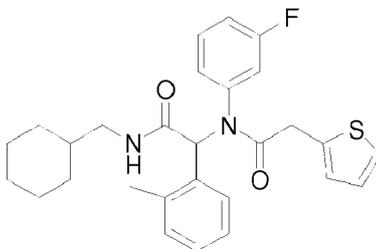
5 **Compuesto 178**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,35 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,12-6,44 (m, 9H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,69-3,52 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 3H); MS: 437,1 (M+1) $^+$.

Compuesto 159

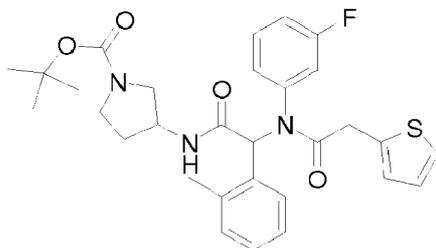
10

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, 1H, $J = 5,4$), 7,70-6,50 (m, 11H), 6,25 (s, 1H), 3,84-3,49 (m, 5H), 3,32 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,23 (m, 1H); MS: 467,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 211

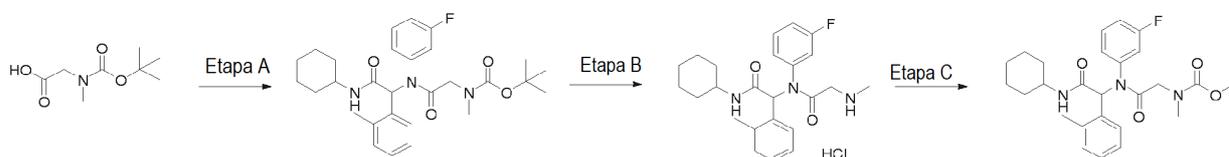
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (s, 1H), 7,76-6,66 (m, 11H), 6,27 (s, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,59-0,81 (m, 12H); MS: 479,2 (M+1) $^+$.

Compuesto 190



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,16-6,72 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,34-3,18 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); MS: 569,3 (M+18)⁺, 452,2 (M-100)⁺.

5 **Ejemplo 8. Preparación del compuesto 341.** Se preparó el compuesto 341 de acuerdo con el esquema 5, usando el protocolo siguiente



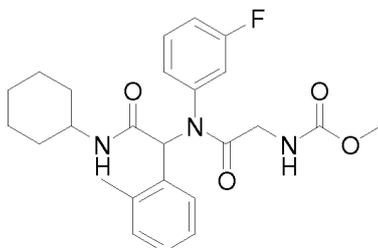
10 **Etapa A: Éster *tert*-butílico del ácido [(ciclohexilcarbamoil-*o*-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-metil-metil-carbámico.** El compuesto del título se sintetizó mediante el esquema 1, según se describe en la etapa A del ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16-7,07 (m, 3,5H), 6,91-6,76 (m, 3,5H), 5,49 (d, 0,5H), 5,29 (d, 0,5H), 4,05 (d, 0,5), 3,95-3,80 (a, 1H), 3,73 (d, 0,5 H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,90 (d, 3H), 0,29 (d, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,37-1,32 (a, 2H), 1,16-1,01 (m, 4H); MS: 511,9 (M+1)⁺.

15 **Etapa B: N-ciclohexil-2-[(3-fluoro-fenil)-(2-metilamino-acetil)-amino]-2-*o*-tolil-acetamida (clorhidrato).** Se agitó una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [(ciclohexilcarbamoil-*o*-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-metil-metil-carbámico (150 mg, 0,29 mmol) en HCl/Et₂O (30 % p/p, 5 ml) durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional (135 mg, 100 % de rendimiento).

20 **Etapa C: Compuesto 341.** A una mezcla de N-ciclohexil-2-[(3-fluoro-fenil)-(2-metilamino-acetil)-amino]-2-*o*-tolil-acetamida (clorhidrato, 132 mg, 0,29 mmol) y Et₃N (85 mg, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (30 mg, 0,3 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC para dar el producto puro (30 mg, 22% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,07 (m, 3H), 6,89-6,76 (m, 4H), 6,42 (s, 0,5H), 6,39 (s, 0,5H), 5,53 (d, 0,5H, J=7,6), 5,29 (d, 0,5H, J=8,4), 4,01-3,79 (3, 3H), 3,65-3,48 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,97-1,90 (a, 2H), 1,72-1,68 (a, 1H), 1,63-1,58 (a, 1H), 1,36-1,25 (a, 3H), 1,17-1,11 (m, 3H); MS: 470,2 (M+1)⁺

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el esquema 5, siguiendo el protocolo anterior.

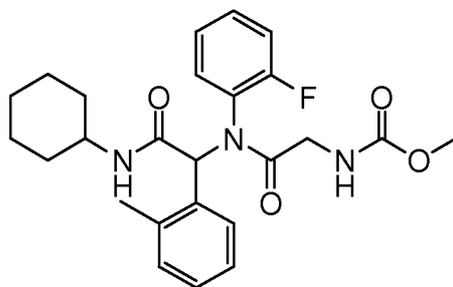
Compuesto 334



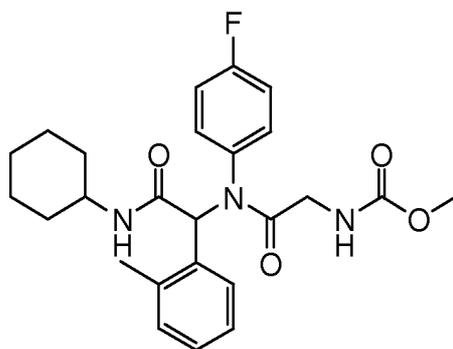
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 7,16-6,74 (m, 6H), 6,34 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,54-5,26 (m, 1H), 3,88-3,64 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,98-1,62 (m, 4H), 1,42-0,98 (m, 6H); MS: 456,2 (M+1)⁺.

Compuesto 352

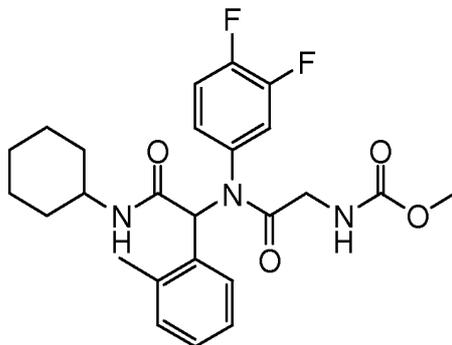
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, 1H, J=6,8), 7,18-7,04 (m, 3H), 6,98-6,64 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,75-1,48 (m, 5H), 1,32 (s, 9H), 1,28-0,89 (m, 5H); MS: 498,2 (M+1)⁺.

Compuesto 357

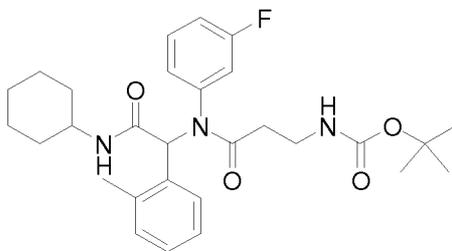
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15-8,11 (m, 1H), 7,99-7,97 (d, 1H, J=7,6), 7,29-6,90 (m, 6H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,68-6,66 (d, 1H, J = 7,2), 6,27 (s, 1H), 3,61-3,40 (m, 5H), 3,30 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,28-0,91 (m, 5H); MS: 456,1 (M+1)⁺.

Compuesto 353

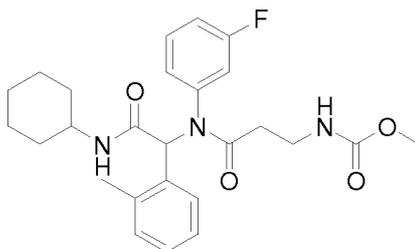
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,94-7,92 (d, 2H, J = 7,2), 7,15-6,98 (m, 4H), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,58-3,45 (m, 5H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,73-1,48 (m, 5H), 1,25-0,88 (m, 5H); MS: 456,2 (M+1)⁺.

Compuesto 358

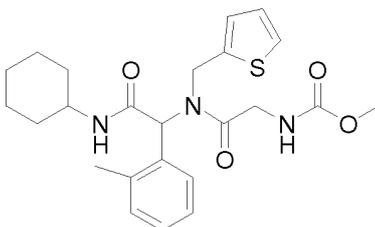
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,21-8,19 (m, 1H), 7,01-7,99 (d, 1H, J=7,6), 7,30-6,97 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,66-6,64 (d, 1H, J=7,2), 6,26 (s, 1H), 3,62-3,39 (m, 5H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,92 (m, 5H); MS: 474,0 (M+1)⁺.

Compuesto 369

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,80-7,72 (a, 1,7H), 7,10-7,08 (d, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,84 (t, J = 8, 1H), 6,69 (d, J = 7,6, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,13-2,50 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1,5H), 2,04-2,00 (a, 1,3H), 1,78-1,52 (m, 5,5H), 1,52-1,11 (m, 12H); MS: 512,1 (M+1)⁺.

Compuesto 374

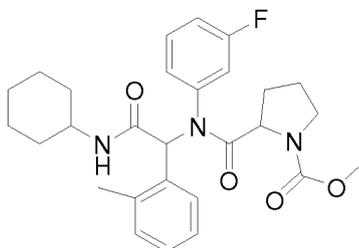
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,80 (a, 1H), 7,72 (a, 0,8H), 7,09-7,06 (d, 2H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,84 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,77-1,52 (m, 6H), 1,29-1,23 (a, 1H), 1,19-0,94 (m, 3H); MS: 470,1 (M+1)⁺.

Compuesto 372

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16-8,02 (m, 1H), 7,36-7,08 (m, 6H), 6,81-6,62 (m, 1,5H), 6,30 (s, 0,5H), 5,87 (s,

0,5H), 5,62 (s, 0,5H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,72 (d, J = 13,2, 0,5H), 4,44 (d, J = 13,2, 0,5H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 4H), 2,24 (s, 1,5H), 2,05 (s, 1,5H), 1,82-1,57 (m, 5H), 1,37-1,00 (m, 6H); MS: 458,0 (M+1)⁺.

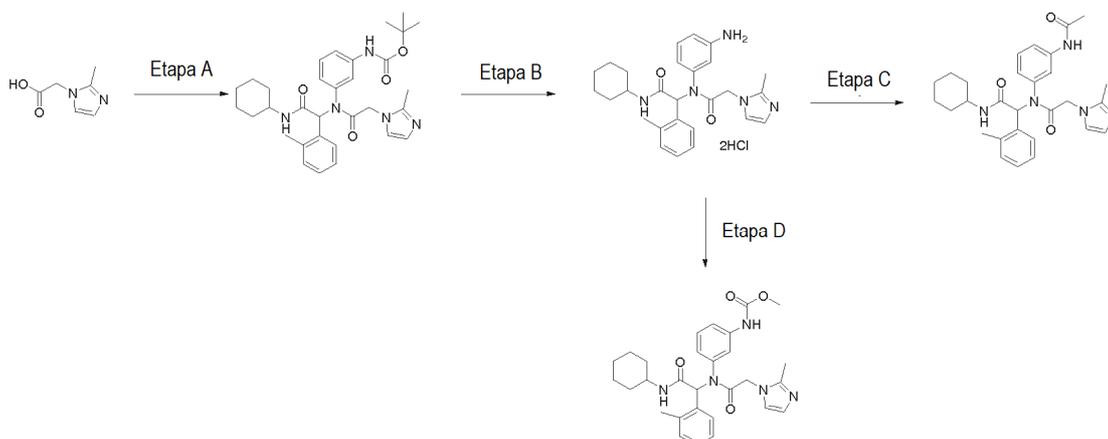
Compuesto 306



5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02-7,94 (m, 1H), 7,79-7,32 (m, 1H), 7,39-6,48 (m, 7H), 6,24 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 7H), 1,29-1,06 (m, 7H); MS: 496,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 9. Preparación de los compuestos 225, 226, 236 y 241. Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el esquema siguiente



10

Etapa A: Compuesto 224. El compuesto 224 se sintetizó de acuerdo con el esquema 1 y siguiendo el protocolo expuesto en el ejemplo 1, etapa A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 9,48-9,25 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,53-7,30 (m, 4H), 7,08-6,47 (m, 5H), 6,10 (s, 1H), 4,98-4,62 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,73-1,46 (m, 14H), 1,25-1,22 (m, 5H); MS: 560,3 (M+1)⁺. **Etapa B: Compuesto 226.** Se preparó el compuesto 226 siguiendo el protocolo expuesto en el ejemplo 8, etapa B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 14,43 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72-7,53 (m, 2H), 7,23-6,71 (m, 6H), 6,12 (s, 1H), 5,00-4,66 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 4H), 1,24-1,23 (m, 6H); MS: 460,3 (M+1)⁺.

15

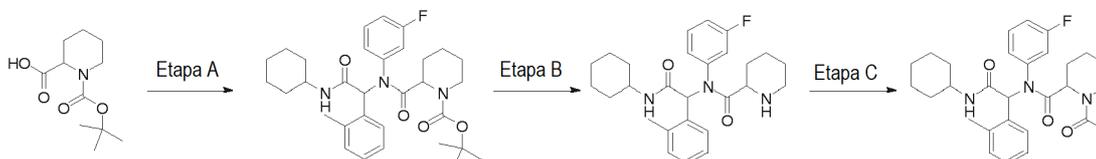
Etapa C: Compuesto 236. A una mezcla de la sal de HCl del compuesto 226 en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (20 mg, 0,24 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 horas y la mezcla resultante se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH=15/1) para dar el producto puro (30 mg, 31% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7,95 (s, 1H), 7,57-6,69 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,79-1,49 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 502,3 (M+1)⁺.

20

Etapa D: Compuesto 241. Se sintetizó el compuesto 241 siguiendo el protocolo expuesto en el ejemplo 8, etapa C. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8,04 (m, 1H), 7,62-6,45 (m, 10H), 6,34 (s, 1H), 4,76-4,61 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,91-1,63 (m, 5H), 1,40-1,07 (m, 5H); MS: 518,3 (M+1)⁺.

25

Ejemplo 10. Preparación del compuesto 328. Se preparó el compuesto 328 de acuerdo con el esquema siguiente



Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido (SR, RS)-2-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico. Se llevó a cabo la etapa A siguiendo el esquema 1 siguiente y el protocolo expuesto en el ejemplo 1, etapa A y proporcionó dos pares de enantiómeros separados mediante cromatografía.

Éster *terc*-butílico del ácido (SR, RS)-2-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico. (PE/EtOAc=5/1; Rf1 = 0,35). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,10-6,82 (m, 8H), 4,45-4,45 (c, 1H), 3,78 (a, 0,5H), 3,635 (a, 1,5H), 3,45 (a, 0,5H), 2,30 (s, 1H), 1,75-1,42 (m, 7H), 1,42-1,02 (m, 18H); MS: 552,1 (M+1)⁺. Éster *terc*-butílico del ácido (RS, RS)-2-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico (PE/EtOAc=5/1; Rf1 = 0,3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,92-7,52 (m, 2H), 7,45-6,59 (m, 6H), 6,54-6,19 (m, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,175-1,51 (m, 7H), 1,39-0,51 (m, 18H); MS: 552,1 (M+1)⁺.

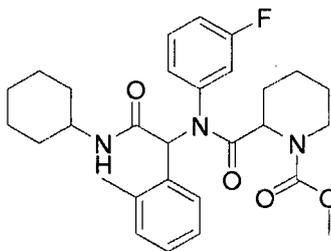
Etapa B1: (Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-amida del ácido (SR, RS)piperidin-2-carboxílico (clorhidrato). El compuesto del título se sintetizó a partir del éster *terc*-butílico del ácido (SR, RS)-2-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico mediante el protocolo expuesto en el ejemplo 8, etapa B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,12 (a, 1H), 8,11 (c, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (m, 0,4H), 7,16 (m, 0,4H), 7,07-6,73 (m, 6H), 6,28 (d, 1H), 6,16 (a, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 1,78 (a, 1H), 2,35 (d, 3H), 1,75-1,56 (m, 9H), 1,46-1,05 (m, 7H); MS: 452,1 (M+1)⁺.

Etapa B2: (Ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-amida del ácido (RS, RS)piperidin-2-carboxílico (clorhidrato). El compuesto del título se sintetizó a partir del éster *terc*-butílico del ácido (RS, RS)-2-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico mediante el protocolo expuesto en el ejemplo 8, etapa B también mediante el protocolo expuesto en el ejemplo 8, etapa B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,48 (a, 1H), 8,06 (a, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,18 (a, 1H), 7,09-7,07 (a, 2,66H), 6,86 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,16 (a, 2H), 3,63 (a, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,73 (a, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,84-1,43 (m, 9H), 1,28-0,90 (m, 6H); MS: 452,1 (M+1)⁺.

Etapa C: Compuesto 328. A la (ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluorofenil)-amida del ácido (SR, RS)-piperidin-2-carboxílico (200 mg, 0,41 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de propionilo (50 mg, 0,53 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH=15/1) para dar el producto puro (60 mg, 29% de rendimiento); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,03-7,77 (m, 2H), 7,26-6,72 (m, 7H), 6,26-6,23 (d, 1H, J=13,6 MHz), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 3H), 2,41-2,27 (m, 5H), 1,75-0,93 (m, 19H); MS: 508,2 (M+1)⁺.

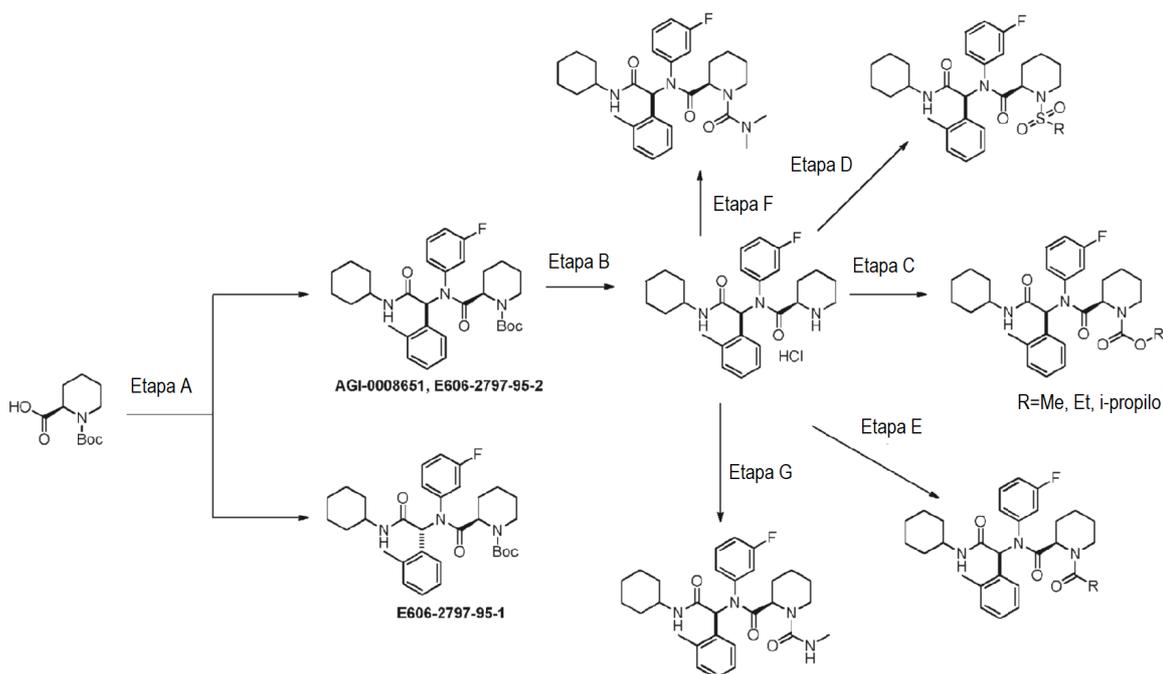
Los siguientes compuestos también se sintetizaron de acuerdo con el esquema expuesto en este ejemplo.

Compuesto 293 (a partir de éster *terc*-butílico del ácido (SR, RS)-2-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico)



35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,05-7,79 (m, 2H), 7,29-6,30 (m, 8H), 4,60-4,53 (m, 1H), 3,72-3,46 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,75-0,99 (m, 16H); MS: 510,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 11: Preparación de compuestos estereoespecíficos de fórmula A en los que R⁴ es un piperidin-2-ilo opcionalmente sustituido. Se prepararon compuestos de fórmula A en los que R⁴ es piperidin-2-ilo opcionalmente sustituido, de acuerdo con el esquema siguiente, ejemplificado para compuestos específicos.

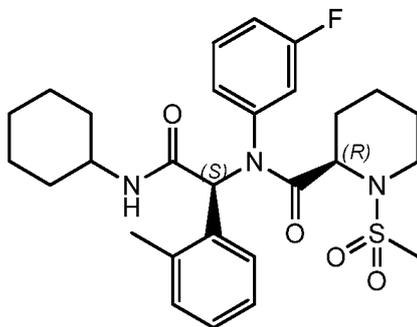


Etapa A: Compuesto 332. Se llevó a cabo la etapa A de acuerdo con el esquema 1 usando el protocolo expuesto en el ejemplo 1, etapa A y tanto el compuesto 332 como su isómero éster *tert*-butílico del ácido (*R, R*)-2-[(ciclohexilcarbamoil-*o*-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico. Estos dos isómeros se separaron por cromatografía (PE/EtOAc=5/1; Rf1=0,35, Rf2=0,3). El compuesto 332 era el isómero con mayor polaridad. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,92-7,78 (m, 2H), 7,28-6,08 (m, 8H), 6,21 (s, 1H), 4,66-4,50 (m, 1H), 3,75-3,56 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 3H), 1,75-1,51 (m, 9H), 1,39 (m, 9H), 1,31-0,94 (m, 9H); MS: 552,3 (M+1)⁺.

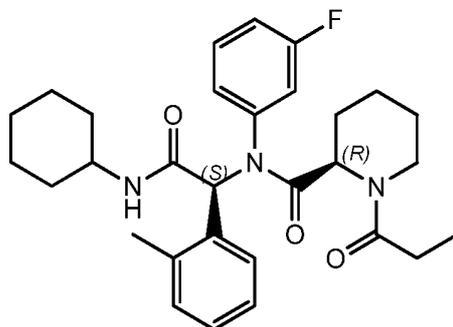
Etapa B: (Ciclohexilcarbamoil-*o*-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-amida del ácido (*S, R*)-piperidin-2-carboxílico (clorhidrato) (Compuesto 337). El compuesto del título se sintetizó mediante el protocolo general expuesto en el ejemplo 8, etapa B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,85-7,82 (a, 1H), 7,20-6,60 (m, 5H), 6,23-6,21 (a, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,83-1,42 (m, 9H), 1,31-0,95 (m, 7H); MS: 452,2 (M+1)⁺.

Etapa C: Éster metílico del ácido (*S, R*)-2-[(ciclohexilcarbamoil-*o*-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico (*R=metilo*). El compuesto del título se sintetizó mediante el protocolo general expuesto en el ejemplo 8, etapa C.

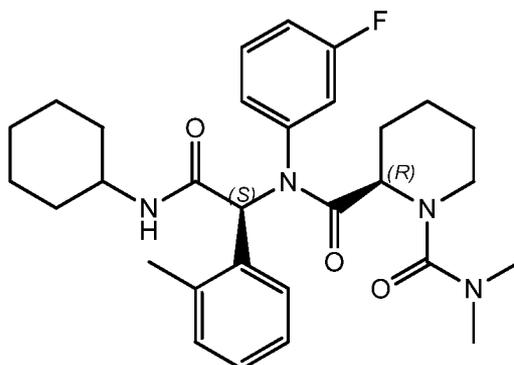
Etapa D: Compuesto 346



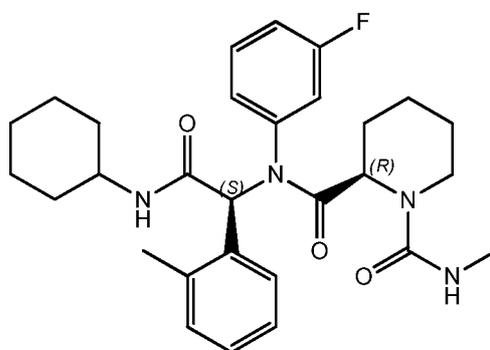
Al compuesto 337 (clorhidrato; 150 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (45 mg, 0,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH=20/1) para dar el producto puro (80 mg, 48% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,96-7,78 (m, 2H), 7,20-6,20 (m, 7H), 6,11 (s, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,84-1,51 (m, 8H), 1,42-0,95 (m, 9H); MS: 530,2 (M+1)⁺.

Etapa E: Compuesto 347.

Se sintetizó el compuesto 347 a partir del compuesto 337 mediante el protocolo expuesto en el ejemplo 10, etapa C.
 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,30-6,72 (m, 6H), 6,35-6,34 (a, 1H), 6,29 (s, 1H),
 5,13-5,04 (m, 1H), 4,47-4,27 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 3H), 2,67-1,61 (m, 11H), 1,37-1,02 (m, 8H),
 0,91 (s, 3H); MS: 508,2 (M+1)⁺.

Etapa F: Compuesto 365

Al compuesto 337 (clorhidrato; 150 mg, 0,31 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de dimetilcarbamilio
 10 (100 mg, 0,93 mmol) y Et₃N (95 mg, 0,93 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La
 mezcla resultante se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El
 residuo se purificó por TLC (PE/EtOAc=1/1) para dar el producto deseado (100 mg, 62 % de rendimiento). RMN ¹H
 (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99-7,98 (d, 1H, J=8), 7,63 (s, 1H), 7,14-6,99 (m, 4H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,26
 15 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,84-1,38 (m, 9H),
 1,36-0,87 (m, 7H); MS: 521,1 (M-1)⁻.

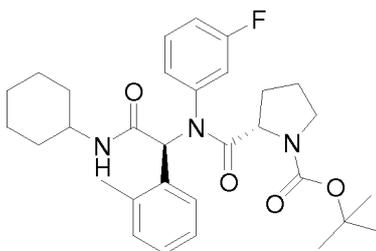
Etapa G: Compuesto 364

A una mezcla de Et₃N (160 mg, 1,6 mmol) y el compuesto 337 (380 mg, 0,78 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una
 20 solución de trifosgeno (230 mg, 0,78 mmol) en THF (20 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió
 metilamina (1 M en THF, 1,3 ml, 1,3 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura
 ambiente. Se añadió agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica
 combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se

purificó mediante columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (30/1) para dar el producto deseado (40 mg, 10 % de rendimiento); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-7,94 (d, 1H, $J=7,6$), 7,67 (s, 1H), 7,17-6,83 (m, 4H), 6,59-6,57 (d, 1H, $J=7,6$), 6,34 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,76-1,44 (m, 9H), 1,30-0,84 (m, 8H); MS: 509,2 ($M+1$) $^+$.

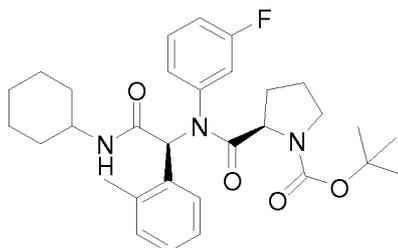
5 Los análogos siguientes se sintetizaron mediante los procedimientos generales expuestos en este ejemplo

Compuesto 343



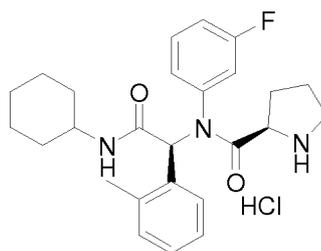
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,04-7,96 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,33-6,27 (m, 8H), 4,09-3,94 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 2H), 2,37 (d, 3H, $J=6$ MHz), 1,74-0,94 (m, 23H); MS: 538,3 ($M+1$) $^+$.

10 **Compuesto 340**



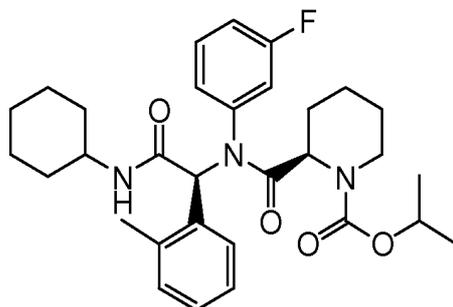
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03-7,94 (m, 2H), 7,15-6,69 (m, 6H), 6,29-6,20 (m, 2H), 3,93-3,92 (t, 1H), 3,60-3,58 (t, 1H), 3,37-3,25 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 3H), 2,08-0,95 (m, 23H); MS: 538,3 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 376

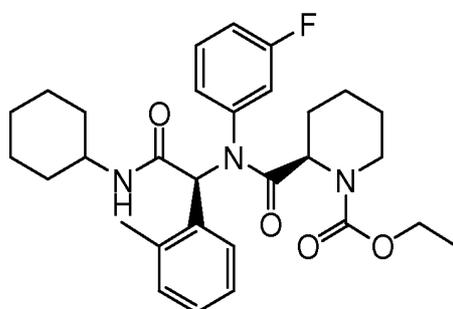


15

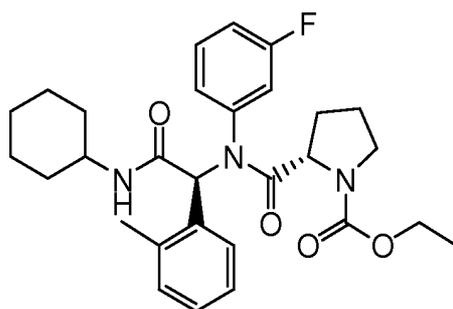
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06-8,05 (d, $J=0,8$, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,16-6,82 (m, 8H), 6,66-6,12 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,10-2,81 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 8H), 1,29-0,47 (m, 6H); MS: 437,8 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 338

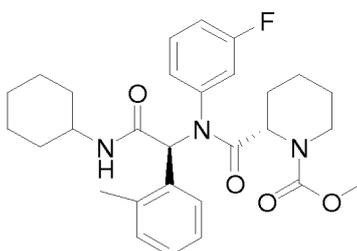
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,92-7,78 (m, 2H), 7,28-6,12 (m, 8H), 4,74-4,49 (m, 2H), 3,79-3,41 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 7H), 1,39-0,96 (m, 15H); MS: 538,3 ($M+1$) $^+$.

5 Compuesto 345

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,93-7,78 (m, 2H), 7,20-6,13 (m, 8H), 4,66-4,46 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,78-1,45 (m, 9H), 1,31-0,95 (m, 10H); MS: 524,3 ($M+1$) $^+$.

10 Compuesto 359

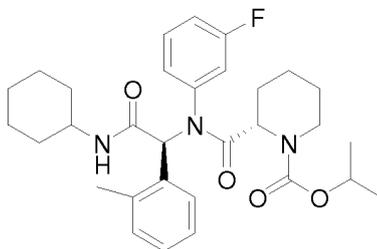
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,20-6,66 (m, 7H), 6,25 (s, 1H), 4,07-4,00 (m, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,83-1,52 (m, 9H), 1,30-0,95 (m, 9H); MS: 510,1 ($M+1$) $^+$.

15 Compuesto 336

ES 2 704 862 T3

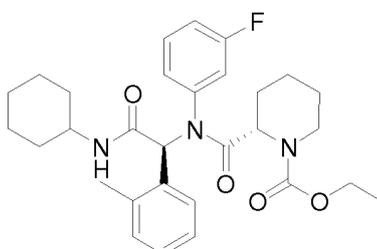
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-7,81 (m, 2H), 7,28-6,28 (m, 8H), 4,60-4,50 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,75-0,83 (m, 16H); MS: 510,2 (M+1)⁺.

Compuesto 339



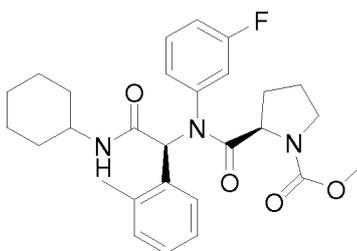
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06-7,80 (m, 2H), 7,30-6,50 (m, 7H), 6,34 (s, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 3,81-3,45 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,33 (m, 7H), 1,27-1,10 (m, 15H); MS: 538,3 (M+1)⁺.

Compuesto 348



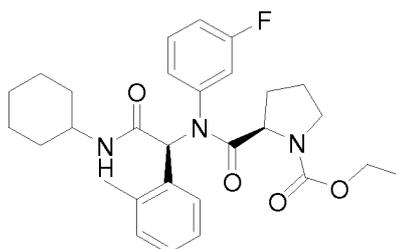
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-7,97 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,32-6,42 (m, 7H), 6,31 (s, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,80-3,51 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 8H), 1,44-0,96 (m, 11H); MS: 524,3 (M+1)⁺.

Compuesto 355

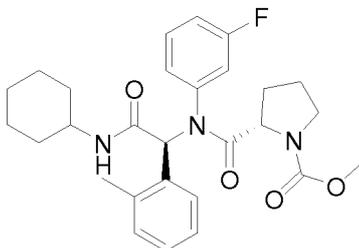


15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,96-6,15 (m, 10H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 4H), 3,32-3,25 (, 2H), 2,35-2,08 (m, 3H), 1,94-1,49 (m, 9H), 1,28-0,85 (m, 5H); MS: 496,2 (M+1)⁺.

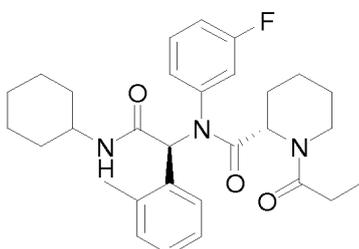
Compuesto 360



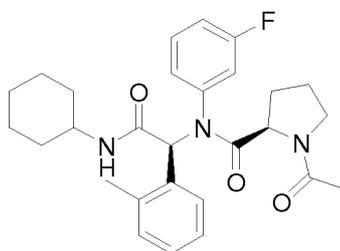
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-7,95 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,33-6,52 (m, 7H), 6,25 (s, 1H), 4,09-4,00 (m, 3H), 3,63-3,41 (d, 1H, J = 2,8), 3,41-3,29 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,87-1,52 (m, 9H), 1,29-0,98 (m, 8H); MS: 510,2 (M+1)⁺.

Compuesto 356

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00-7,94 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,35-6,48 (m, 7H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,84-1,52 (m, 9H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 496,2 ($M+1$) $^+$.

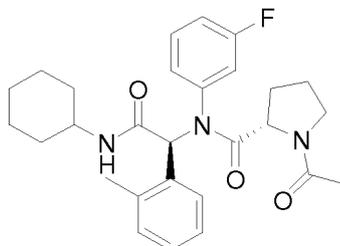
5 **Compuesto 350**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03-7,95 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,26-6,70 (m, 7H), 6,27-6,24 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 3H), 2,43-2,20 (m, 5H), 1,75-0,99 (m, 16H), 0,85 (t, 3H, $J=7,4$ Hz); MS: 508,3 ($M+1$) $^+$.

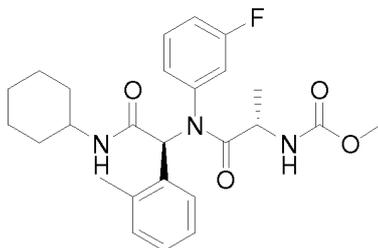
Compuesto 371

10

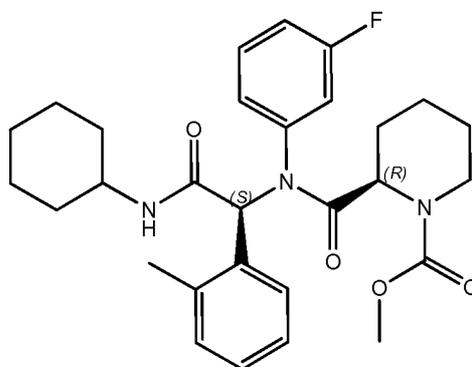
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,81-7,79 (d, $J = 10,4$ 1H), 7,10-6,61 (m, 8H), 6,22 (s, 1H), 4,04-3,99 (d, $J = 22,4$, 1H), 3,64-3,33 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,53 (m, 12H), 1,32-0,63 (m, 5H); MS: 480,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 370

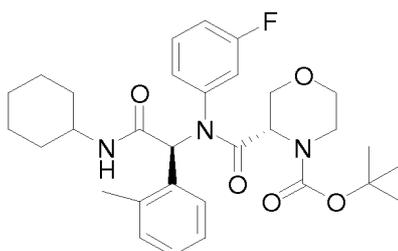
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,99-7,75 (m, 2H), 7,29-6,59 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 8H), 1,29-0,85 (m, 7H); MS: 480,1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 366

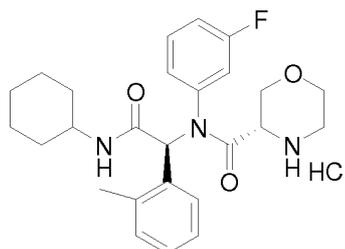
5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (a, 1H), 7,10 (a, 2H), 6,87-6,68 (m, 4H), 6,36-6,32 (a, 2H), 4,68-4,66 (m, 0,5H), 4,64-4,59 (a, 0,5H), 3,85-3,84 (a, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,40-3,34 (a, 1H), 2,90-2,88 (a, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,96-1,93 (a, 2H), 1,68-1,65 (a, 2H), 1,36-1,26 (a, 6H), 1,11-1,07 (a, 3H); MS: 484,1 (M+1) $^+$.

Compuesto 335

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,92 (s, 1H), 7,76-7,70 (a, 1H), 7,30-6,83 (m, 5H), 6,64-6,62 (d, 1H, J=5,7), 6,32 (a, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,45 (m, 9H), 1,31-0,95 (m, 7H); MS: 510,3 (M+1) $^+$.

Compuesto 396

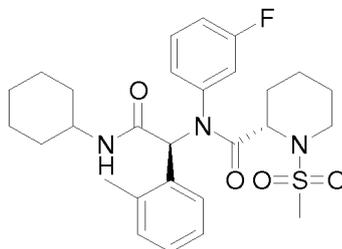
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20-7,81 (m, 2H), 7,36-6,39 (m, 8H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,82-3,51 (m, 5H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,33-2,32 (m, 3H), 1,77-0,94 (m, 19H); MS: 554,1 (M+1) $^+$.

15 Compuesto 395

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,86 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,36-6,79 (m, 6H),

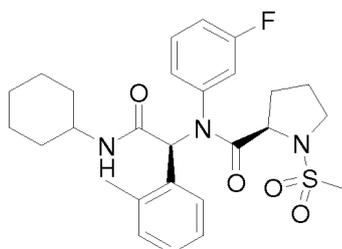
6,28-6,25 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,78-3,44 (m, 5H), 3,14 (m, 2H), 2,36-2,34 (d, 3H, $J = 8,8$), 1,76-1,74 (m, 4H), 1,30-1,11 (m, 6H); MS: 454,1 (M+1)⁺.

Compuesto 349



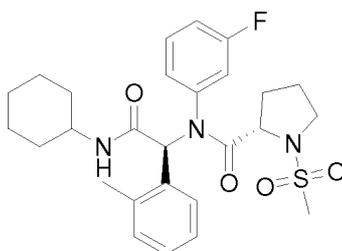
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09-8,00 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,32-6,96 (m, 4H), 6,89-6,65 (m, 3H), 6,31-6,27 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,75-1,46 (m, 8H), 1,40-0,86 (m, 8H); MS: 530,2 (M+1)⁺.

Compuesto 363



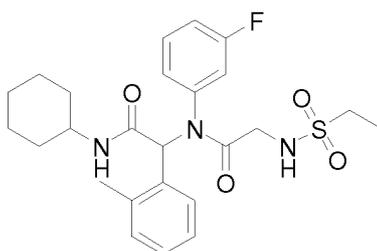
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78-7,55 (m, 2H), 7,13-6,08 (m, 7H), 5,94 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,40-3,39 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,78-1,29 (m, 9H), 1,08-0,61 (m, 5H); MS: 516,2 (M+1)⁺.

Compuesto 362

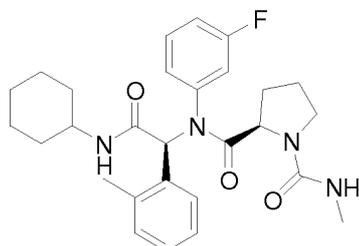


- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04-7,95 (m, 1H), 7,78-7,75 (d, 1H, $J=10$), 7,14-6,23 (m, 8H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 3H), 2,36-2,34 (d, 3H, $J=6$), 1,93-1,52 (m, 9H), 1,30-0,85 (m, 6H); MS: 516,0 (M+1)⁺.

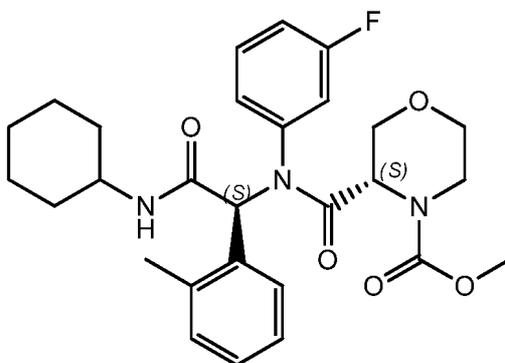
Compuesto 367



- 20 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8,03 (m, 0.77H), 7,77 (m, 0.65H), 7,31 (a, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 2,99-2,93 (c, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 4H), 1,29-0,98 (9H); MS:

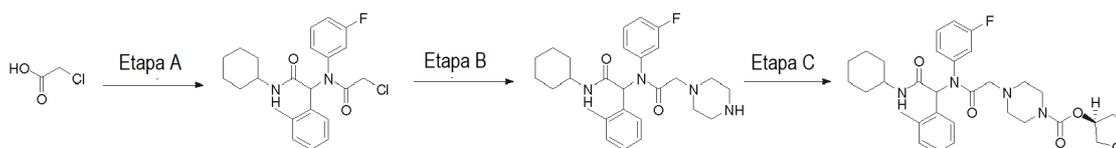
490,2 (M+1)⁺.**Compuesto 375**

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,23-8,22 (d, J = 6,4 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,29-6,21 (m, 3H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 2H), 2,63-2,62 (d, J = 4,0, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,33 (m, 9H), 1,29-0,51 (m, 5H); MS: 494,8 (M+1)⁺.

Compuesto 385

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06-7,89 (m, 2H), 7,31-6,34 (m, 8H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,84-3,48 (m, 8H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,77-1,53 (m, 5H), 1,30-0,94 (m, 5H); MS: 512,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 12. Preparación del compuesto 248. El compuesto 248 se produjo usando el protocolo siguiente.



Etapa A: 2-[(2-cloro-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida. El compuesto del título se sintetizó usando el esquema 1 y el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa A.

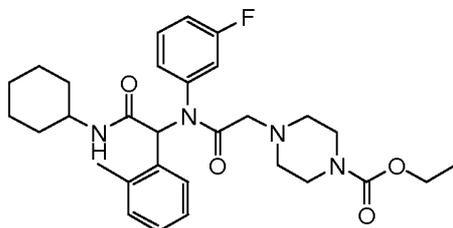
15 **Etapa B: N-ciclohexil-2-[(3-fluoro-fenil)-(2-piperazin-1-il-acetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida.** El compuesto del título se sintetizó usando el esquema 2 y el procedimiento general expuesto en el ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (a, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,11-6,71 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,31-0,98 (m, 6H); MS: 467,1 (M+1)⁺.

20 **Etapa C: Compuesto 248.** A una mezcla de Et₃N (40 mg, 0,39 mmol) y S-tetrahidro-furan-3-ol (35 mg, 0,39 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de trifosgeno (115 mg, 0,39 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió N-ciclohexil-2-[(3-fluoro-fenil)-(2-piperazin-1-il-acetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (300 mg, 0,64 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MEOH (30/1) para dar el producto deseado (280 33 mg, 15% de rendimiento); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (s, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,21-6,56 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,77-3,63 (m, 5H), 3,24 (s, 4H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 2,10-1,52 (m, 7H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 581,3 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de N-ciclohexil-2-[(3-fluoro-fenil)-(2-piperazin-1-il-acetil)-amino]-2-

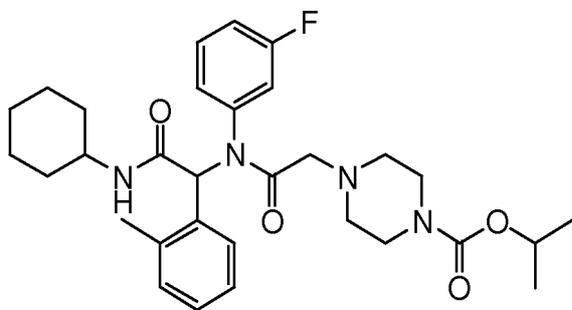
o-tolil-acetamida mediante la etapa C de este ejemplo

Compuesto 249



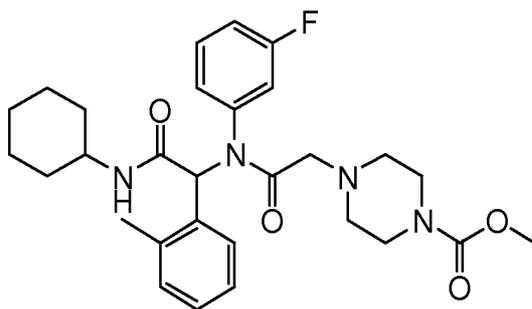
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (s, 1H), 7,73 (a, 1H), 7,09-6,56 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 4,03-3,09 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,24 (s, 4H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,29-0,95 (m, 8H); MS: 539,3 (M+1)⁺.

Compuesto 250



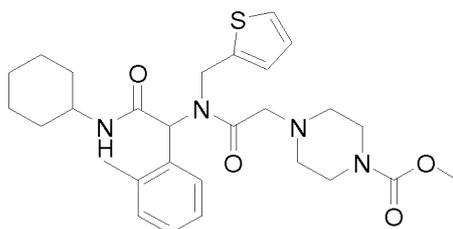
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98 (s, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,09-6,70 (m, 6H), 6,55 (a, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 4H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 11H); MS: 553,3 (M+1)⁺.

Compuesto 185 y su sal de HCl



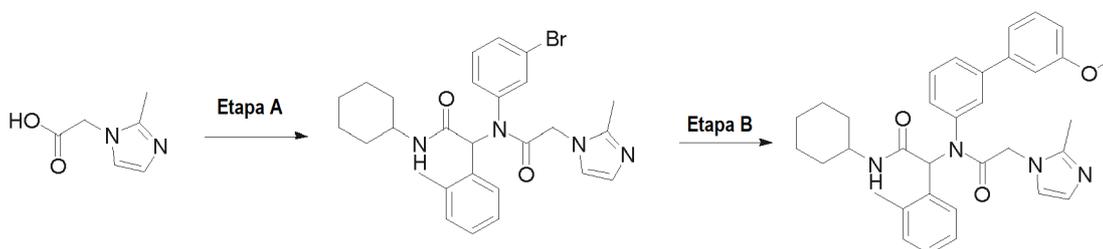
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98 (s, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,09-6,70 (m, 6H), 6,22 (s, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25 (s, 4H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,30-0,96 (m, 5H); MS: 525,3 (M+1)⁺. Sal de HCl:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,36-6,62 (m, 8H), 6,22 (s, 1H), 4,05-3,83 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 7H), 3,00 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,38-1,00 (m, 5H); MS: 525,3 (M+1)⁺.

Compuesto 208

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04-7,91 (m, 1H), 7,29-6,98 (m, 5H), 6,73-5,66 (m, 3H), 5,12-4,17 (m, 2H), 3,64-3,06 (m, 10H), 2,43-2,34 (m, 4H), 2,17 (s, 0,82H), 2,13 (s, 2,33H), 1,84-1,51 (m, 5H), 1,32-1,04 (m, 5H); MS: 527,2 (M+1)⁺.

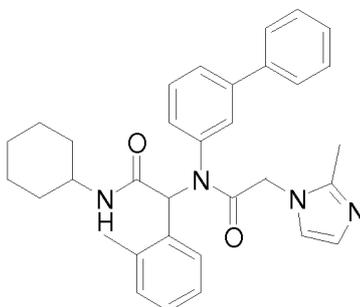
Ejemplo 13. Preparación del compuesto 299. El compuesto 299 se preparó de acuerdo con el protocolo siguiente



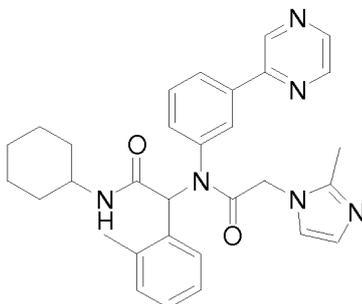
10 **Etapa A: 2-((3-bromo-fenil)-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida.** El compuesto del título se sintetizó mediante el esquema 1 y el protocolo expuesto en el ejemplo 1, etapa A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22-8,00 (m, 2H), 7,38-6,88 (m, 7H), 6,73-6,66 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,66-4,34 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,28-0,92 (m, 5H); MS: 523,1 (M+1)⁺.

15 **Etapa B: Compuesto 299.** Una mezcla de 2-((3-bromo-fenil)-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida (209 mg, 0,4 mmol), ácido (3-metoxifenil) borónico (0,3 g, 2 mmol), K₂CO₃ (0,17 g, 1,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,08 mmol) en DME (5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado en forma de un polvo de color amarillo (130 mg, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26-7,97 (m, 2H), 7,46-6,72 (m, 13H), 6,24 (s, 1H), 4,66-4,35 (m, 2H), 3,84-3,74 (m, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,25-0,89 (m, 5H); MS: 551,1 (M+1)⁺.

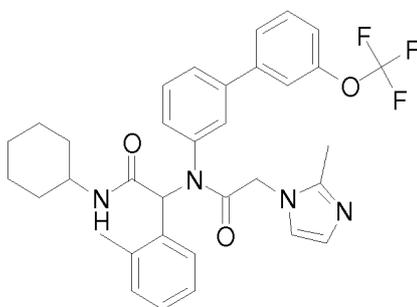
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos expuestos en este ejemplo.

20 **Compuesto 286**

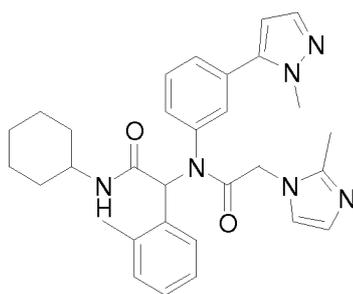
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,16-6,69 (m, 15H), 6,29 (d, 1H, J=9,6 Hz), 4,73-4,45 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 2,40 (d, 3H, J=24,4 Hz), 2,16 (s, 3H), 1,84-1,50 (m, 5H), 1,28-1,02 (m, 5H); MS: 521,2 (M+1)⁺.

Compuesto 300

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25-9,09 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,35-8,03 (m, 2H), 7,64-7,23 (m, 2H), 7,18-6,71 (m, 7H), 6,26 (s, 1H), 4,76-4,45 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,78-1,55 (m, 5H), 1,28-0,98 (m, 5H); MS: 523,1 (M+1)⁺.

Compuesto 292

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28-7,34 (m, 8H), 7,24-6,69 (m, 7H), 6,24 (d, 1H, J=6,8 Hz), 4,86-4,56 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,28-0,96 (m, 5H); MS: 605,1 (M+1)⁺.

10 **Compuesto 315**

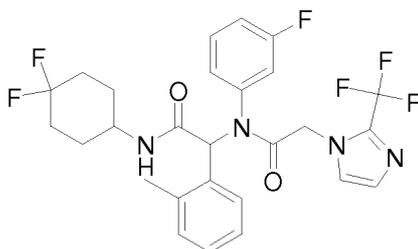
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14-8,01 (m, 2H), 7,49-7,03 (m, 6H), 6,89-6,73 (m, 4H), 6,38-6,14 (m, 2H), 4,69-4,40 (m, 2H), 3,83-3,53 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,28-0,95 (m, 5H); MS: 525,1 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 14. Preparación del compuesto 344.**

Etapa A: N-ciclohexil-2-((3-fluoro-fenil)-[2-(2-yodo-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-2-o-tolil-acetamida. El compuesto del título se sintetizó usando el esquema 2 y el protocolo expuesto en el ejemplo 2, etapa A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-7,93 (m, 2H), 7,28-7,06 (m, 5H), 6,90-6,48 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 575,1 (M+1)⁺.

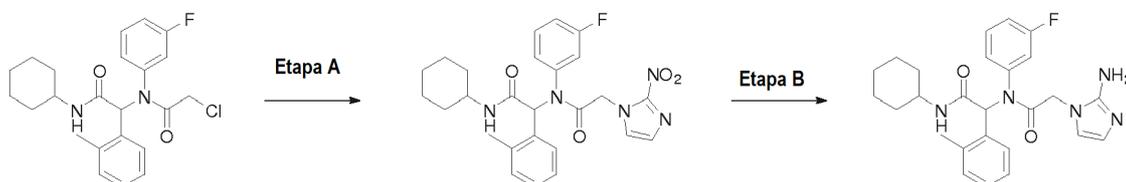
Etapa B: Compuesto 344. Una mezcla de N-ciclohexil-2-((3-fluoro-fenil)-[2-(2-yodo-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-2-o-tolil-acetamida (144 mg, 0,25 mmol), KF (seco, 25 mg, 0,43 mol), CuI (75 mg, 0,39 mmol) y CF₃SiC(CH₃)₃ (60 mg, 0,43 mmol) en NMP seco (2,5 ml) se agitó a 50 °C durante 27 horas en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. para dar el producto deseado en forma de un sólido (40 mg, 31 de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-7,89 (m, 2H), 7,42-6,38 (m, 9H), 6,19 (s, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,28-0,93 (m, 5H); MS: 517,2 (M+1)⁺.

Compuesto 373



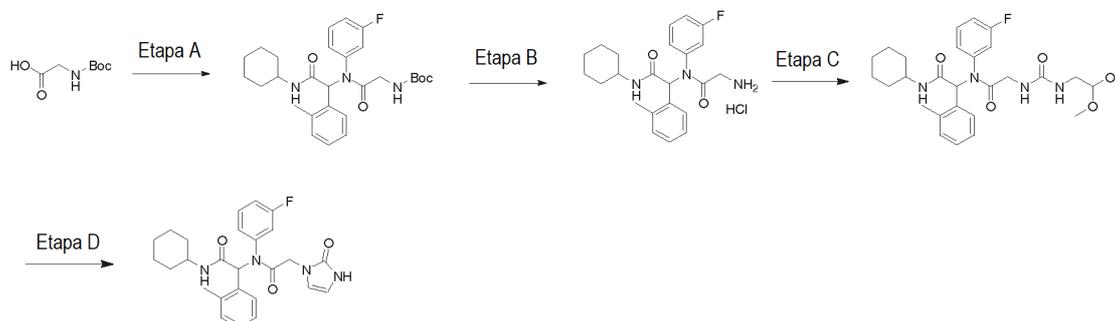
El compuesto 373 se sintetizó mediante el procedimiento expuesto en este ejemplo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,41-7,07 (m, 6H), 6,87 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,70-6,69 (m, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,01-1,76 (m, 6H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 1H); MS: 552,6 (M+1)⁺.

Ejemplo 15. Preparación del compuesto 326.



Etapa A: N-ciclohexil-2-((3-fluoro-fenil)-[2-(2-nitro-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-2-o-tolil-acetamida. El compuesto del título se sintetizó usando el esquema 2 y el protocolo expuesto en el ejemplo 2, etapa A.

Etapa B: Compuesto 326. Una suspensión de N-ciclohexil-2-((3-fluoro-fenil)-[2-(2-nitroimidazol-1-il)-acetil]-amino)-2-o-tolil-acetamida (110 mg, 0,22 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg) en MeOH (8 ml) se agitó en 1 atm (101,325 kPa) de hidrógeno gaseoso a temperatura ambiente durante 16 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente se concentró, se purificó por HPLC prep. para conseguir 30 mg del producto (30 mg, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-7,75 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,88-6,67 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,39-4,35 (d, 1H), 4,13-4,08 (d, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,76-1,49 (m, 5H), 1,31-0,85 (m, 5H); MS: 464,2 (M+1)⁺.

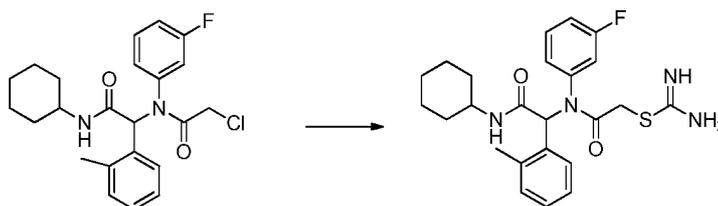
Ejemplo 16. Preparación del compuesto 319.

Etapa A: Compuesto 368. El compuesto del título se sintetizó usando el esquema 1 y el protocolo expuesto en el ejemplo 1, etapa A. RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7,73 (a, 1H), 7,15 (d, J = 7,6, 1H), 7,09-7,09 (m, 1), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,57 (a, 0,7H), 6,38 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,50-3,39 (d, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,9-1,93 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,46-1,04 (m, 12H); MS: 498,1 (M+1)⁺.

Etapa B: 2-[(2-amino-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida (clorhidrato). El compuesto del título se sintetizó usando el protocolo expuesto en el ejemplo 8, etapa B. RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8,1 (a, 1H), 7,66 (a, 1H), 7,03-6,70 (m, 6H), 6,29 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 3H), 1,29-1,00 (m, 3H), 0,80-0,76 (m, 3H); MS: 398,1 (M+1)⁺.

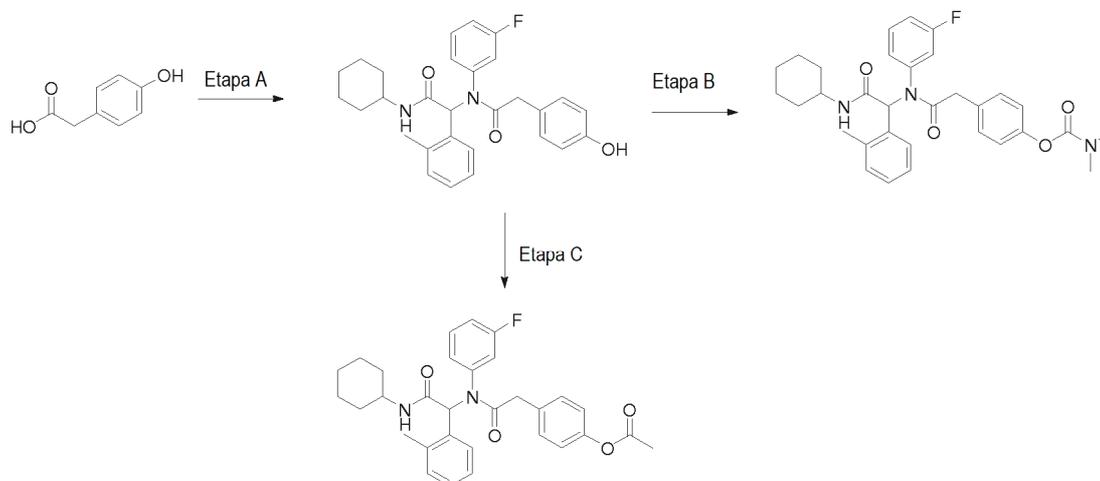
Etapa C: N-ciclohexil-2-[[2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-acetil]-(3-fluoro-fenil)-amino]-2-o-tolil-acetamida. A una mezcla de 2-[(2-amino-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida (433 mg, 1 mmol) y Et₃N (0,2 ml, 1,5 mmol) en DCM se le añadió 2-isocianato-1,1-dimetoxi-etano (231 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas. La mezcla resultante se lavó con HCl (1 N), agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se lavó con Et₂O para dar la N-ciclohexil-2-[[2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-acetil]-(3-fluorofenil)-amino]-2-o-tolil-acetamida en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional (350 mg, 66 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12-7,78 (m, 2H), 7,35-6,20 (m, 10H), 4,41 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 7H), 3,05 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,50 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 529,1 (M+1)⁺.

Etapa D: Compuesto 319. Una mezcla de N-ciclohexil-2-[[2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-acetil]-(3-fluoro-fenil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (100 mg, 0,19 mmol) en AcOH (1 ml) y HCOOH (0,7 ml) se calentó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se suspendió en NaHCO₃ saturado (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para dar el producto deseado (25 mg, 28 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,04-7,81 (m, 2H), 7,05-6,57 (m, 7H), 6,28-6,19 (m, 3H), 4,02 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,34-1,02 (m, 5H); MS: 465,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 17. Preparación del compuesto 163.

A una solución de 2-[(2-cloro-acetil)-(3-fluoro-fenil)-amino]-N-ciclohexil-2-o-tolil-acetamida (208 mg, 0,50 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió tiourea (54 mg, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se purificó por HPLC prep. para dar el subproducto en forma de un sólido de color blanco (60 mg, rendimiento = 26 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (a, 4H), 8,06-6,57 (m, 9H), 6,17 (s, 1H), 4,16-3,85 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,32-0,93 (m, 5H); MS: 457,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 18. Preparación de los compuestos 263 y 212.

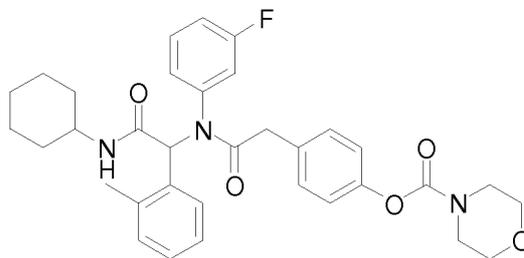


Etapa A: Compuesto 217. Se sintetizó N-ciclohexil-2-((3-fluoro-fenil)-[2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]-amino)-2-o-tolil-acetamida (Compuesto 217) de acuerdo con el esquema 1, mediante el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,96-7,71 (m, 2H), 7,09-6,23 (m, 12H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,93 (m, 5H); MS: 475,2 (M+1)⁺.

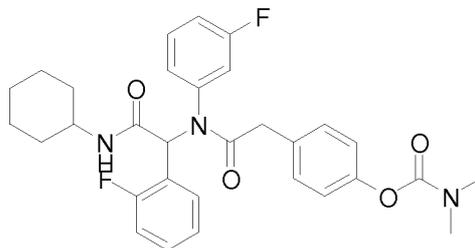
Etapa B: Compuesto 263. Una mezcla de N-ciclohexil-2-((3-fluoro-fenil)-[2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]-amino)-2-o-tolil-acetamida (100 mg, 0,21 mmol), cloruro de dimetilcarbamilo (46 mg, 0,42 mmol), Et₃N (64 mg, 0,42 mmol) y DMAP (26 mg, 0,21 mol) en DCM (15 ml) se calentó a 50 °C durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH=20/1) para dar el producto puro (45 mg, 40 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99-7,65 (m, 2H), 7,26-6,24 (m, 12H), 3,81-3,32 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,29-0,96 (m, 5H); MS: 546,1 (M+1)⁺.

Etapa C: Compuesto 212. Una mezcla de N-ciclohexil-2-((3-fluoro-fenil)-[2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]-amino)-2-o-tolil-acetamida (200 mg, 0,42 mmol), Et₃N (260 mg, 0,84 mmol) y cloruro de acetilo (70 mg, 0,84 mmol) en DCM (15 ml) se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC (PE/EtOAc=2/1) para dar el producto puro (180 mg, 82 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98-7,75 (m, 2H), 7,10-6,24 (m, 12H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,28-0,83 (m, 5H); MS: 517,3 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento general expuesto en este ejemplo.

Compuesto 264

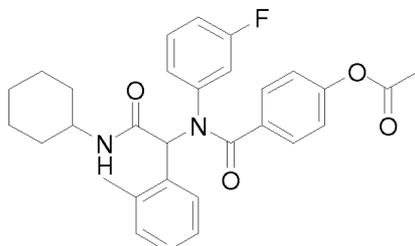
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99-7,75 (m, 2H), 7,25-6,24 (m, 12H), 3,65-3,42 (m, 11H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,28-0,89 (m, 5H); MS: 588,1 (M+1)⁺.

Compuesto 313

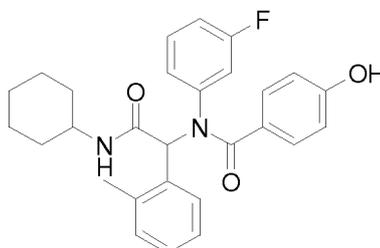
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (m, 1H), 7,64-6,31 (m, 13H), 3,63 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 5H); MS: 550,1 ($M+1$) $^+$.

5 Ejemplo 19. Preparación de los compuestos 215 y 216

Se sintetizó 4-[(ciclohexilcarbamoil-o-tolil-metil)-(3-fluoro-fenil)-carbamoil]-feniléster del ácido acético (compuesto 215) mediante el esquema 1, siguiendo el procedimiento general expuesto en el ejemplo 1, etapa A y se aisló algo de subproducto de-Ac (Compuesto 216) de la reacción.

10 Compuesto 215

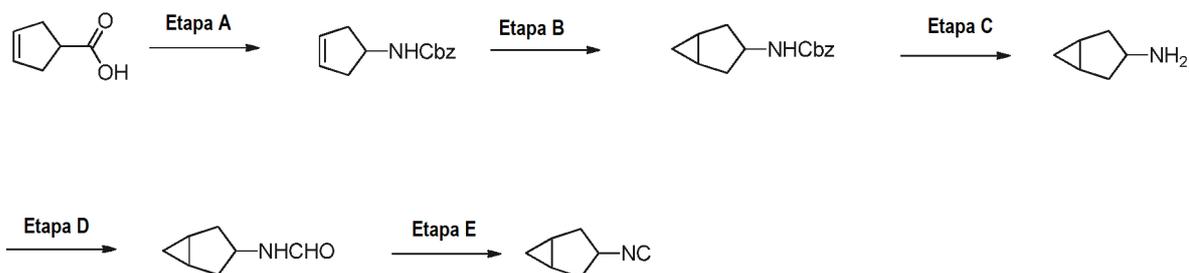
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, 1H, $J=8,1$ MHz), 7,29-6,75 (m, 12H), 6,47 (s, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,79-1,51 (m, 5H), 1,29-1,03 (m, 5H); MS: 503,2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 216

15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (d, 1H, $J=7,6$ MHz), 7,11-6,49 (m, 12H), 3,68-3,66 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,31-1,01 (m, 5H); MS: 461,2 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 20. Síntesis de 3-isociano-biciclo[3.1.0]hexano. Se sintetizó el intermedio del título siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 333 y el compuesto 377 siguiendo el esquema 1



Etapa A: Para éster bencílico del ácido ciclopent-3-enil-carbámico. A una solución de ácido ciclopent-3-enocarboxílico (5 g, 44,6 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió una solución de DPPA (13,5 g, 49 mmol) y Et₃N (5,4 g, 53,5 mmol) en tolueno (50 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se añadió alcohol bencílico (7 ml, 66,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente orgánico se evaporó al vacío y el residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (de 50/1 a 5/1) para dar el éster bencílico del ácido ciclopent-3-enil-carbámico puro (5 g, 52 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,46 (d, J = 8,0, 1H), 7,36-7,30 (m, 5H), 5,66 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H)

Etapa B: Ester bencílico del ácido biciclo[3.1.0]hex-3-il-carbámico. A una solución de éster bencílico del ácido ciclopent-3-enil-carbámico en DCM (30 ml) se le añadió ZnEt₂ (1 M, 30,4 ml, 30,4 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añadió CH₂l₂ (2,5 ml, 30,4 mmol) gota a gota en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se concentró. El residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (de 50/1 a 5/1) para dar el éster bencílico del ácido biciclo[3.1.0]hex-3-il-carbámico puro (1,5 g, 46 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,37-7,31 (m, 5H), 7,50 (d, J = 4,6, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,50 (m, 1H), 0,27 (m, 1H).

Etapa C: Para biciclo[3.1.0]hex-3-ilamina. Una solución de éster bencílico del ácido biciclo[3.1.0]hex-3-il-carbámico (1,5 g, 6,5 mmol) en MeOH (20 ml) se hidrogenó con Pd/C (10%, 0,3 g) como catalizador a presión atmosférica durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar la biciclo[3.1.0]hex-3-ilamina en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente sin purificación adicional (0,45 g, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,35-3,64 (m, 3,8H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 4H), 0,56-0,51 (m, 2H), 0,00 (a, 1H).

Etapa D: N-biciclo[3.1.0]hex-3-il-formamida. Se calentó a reflujo una mezcla de biciclo[3.1.0]hex-3-ilamina (0,45 g, 4,6 mmol) en formiato de etilo (2 ml) durante 8 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía eluyendo con PE/EtOAc (de 20/1 a 2/1) para dar la N-biciclo[3.1.0]hex-3-il-formamida. (460 mg, 80 % de rendimiento) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,67-7,59 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,03-1,00 (m, 2H), 0,30-0,26 (m, 1H), 0,00 (m, 1H).

Etapa E: 3-isociano-biciclo[3.1.0]hexano. Una mezcla de N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida (0,46 g, 3,7 mmol), PPh₃ (1,06 g, 4 mmol), CCl₄ (0,57 g, 3,7 mmol), Et₃N (0,38 g, 3,7 mmol) en DCM (10 ml) se calentó a 45 °C durante 8 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en Et₂O (25 ml). El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se concentró y se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (de 100/1 a 20/1) para dar el 3-isociano-biciclo[3.1.0]hexano puro (0,1 g, 25 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,01 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 0,66-0,60 (m, 2H).

Los intermedios siguientes se sintetizaron mediante las etapas D y E del procedimiento expuesto en este ejemplo y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con Et₂O o PE para proporcionar el producto deseado en forma de solución de PE o Et₂O, que se concentró a presión de 1 atm (101,325 kPa) y se usó directamente.

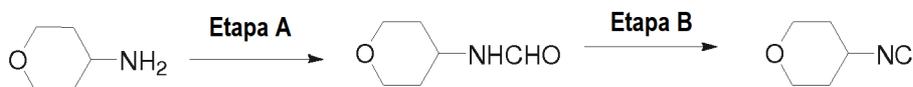
1,1-difluoro-4-isociano-ciclohexano (solución de PE) usado para la síntesis del compuesto 342



D₁₁-isociano-ciclohexano (solución de Et₂O) usado para la síntesis del compuesto 361



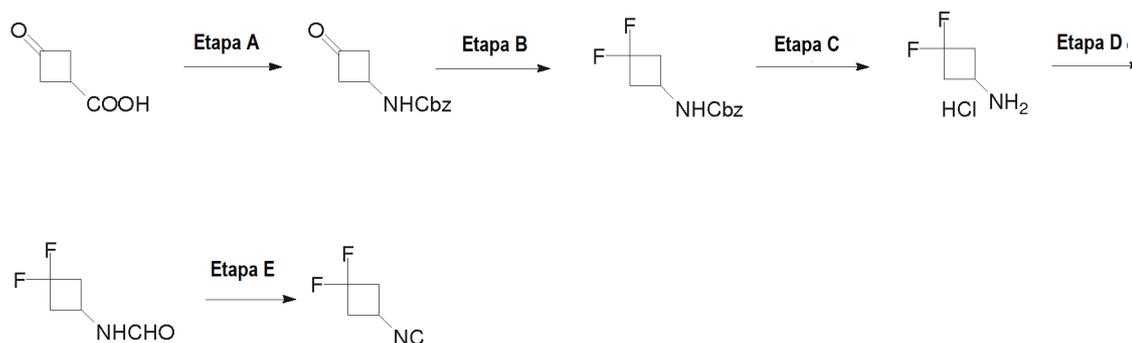
Ejemplo 21. Síntesis de 4-isociano-tetrahidro-pirano. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 179 siguiendo el esquema 1.



Etapa A: N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida. Se calentó a reflujo una mezcla de tetrahidro-piran-4-ilamina (25 g, 247,5 mmol) en formiato de etilo (25 g, 338 mmol) durante 8 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío para dar la N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional (29 g, 90 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (a, 1H), 5,77 (a, 1H), 4,19-4,02 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,50-3,84 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,62-1,41 (m, 2H).

Etapa B: Para 4-isociano-tetrahidro-pirano. Una mezcla de N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida (29 g, 224 mmol), PPh₃ (64,8 g, 247 mmol), CCl₄ (34,5 g, 224 mmol), Et₃N (22,6 g, 224 mmol) en DCM (300 ml) se calentó a 45 °C durante 8 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en Et₂O (250 ml). El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc para dar el 4-isociano-tetrahidro-pirano (15 g, 60 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90-3,82 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 22. Síntesis de 1,1-difluoro-3-isociano-ciclobutano. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 379 de acuerdo con el esquema 1.



Etapa A: Éster benzílico del ácido (3-oxo-ciclobutil)-carbámico. Se trató una solución de ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (1,01 g, 8,8 mmol) y Et₃N (1,5 ml, 10,5 mmol) en THF/tolueno (1:1, 30 ml) con DPPA (1,9 ml, 8,8 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C y después se añadió BnOH (1 ml, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 3 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar la mayoría de THF y después se diluyó con EtOAc (50 ml). Esta mezcla así obtenida se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía eluyendo con PE/EtOAc (4:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 0,48 g, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (m, 5H), 5,12 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (m, 2H).

Etapa B: Para éster benzílico del ácido (3,3-difluoro-ciclobutil)-carbámico. A una solución de éster benzílico del ácido (3-oxo-ciclobutil)-carbámico (0,3 g, 1,37 mmol) en CHCl₃ (3 ml) se le añadió DAST (0,88 g, 5,48 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (25 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x15 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC (EP/AE =5:2) para dar el producto deseado (0,23 g, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,97 (a, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,47 (m, 2H).

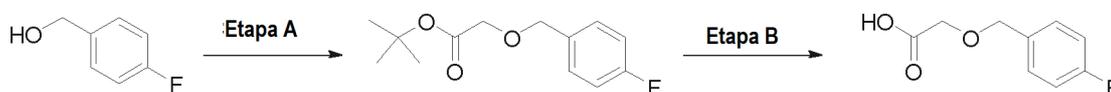
Etapa C: 3,3-difluoro-ciclobutilamina (clorhidrato). Una mezcla de éster benzílico del ácido (3,3-difluoro-ciclobutil)-carbámico (1,47 g, 6,1 mmol) y Pd al 10%/C (1 g) en MeOH (20 ml) se agitó durante una noche en atmósfera de H₂ (1 atm (103,325 kPa)) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se combinó con 2 ml de HCl conc. y se evaporó al vacío para proporcionar el producto deseado (0,81 g, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 2,89 (m, 4H).

Etapa D: N-(3,3-difluoro-ciclobutil)-formamida. El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento general expuesto en el ejemplo 20, etapa D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (a, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H).

Etapa E: 1,1-difluoro-3-isociano-ciclobutano. El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento general expuesto en el ejemplo 20, etapa E y se purificó por cromatografía eluyendo con Et₂O para dar el producto deseado en forma de una solución de Et₂O, que se concentró a presión de 1 atm (101,325 kPa) y se

usó directamente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-6): δ 4,28 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H).

Ejemplo 23. Síntesis de ácido (4-fluoro-benciloxi)-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 214 de acuerdo con el esquema 1

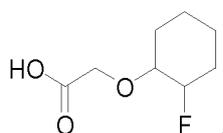


5 **Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido (4-fluoro-benciloxi)-acético.** A una mezcla de (4-fluoro-fenil)-metanol (0,6 g, 5,12 mmol) y Bu₄N⁺Cl⁻ (174 mg, 0,512 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió solución de NaOH (50 %, 100 ml) a 0 °C. Se añadió éster *terc*-butílico del ácido bromo-acético (2,0 g, 10,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (3/1) para dar el éster *terc*-butílico del ácido (4-fluoro-benciloxi)-acético en forma de un aceite incoloro (1,18 g, 96 % de rendimiento) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,31 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

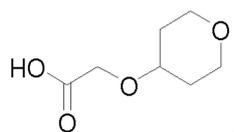
10 **Etapa B: Ácido (4-fluoro-benciloxi)-acético.** Se agitó una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4-fluoro-benciloxi)-acético (1,1 g, 4,58 mmol) en TFA/DCM (1/1,30 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se lavó con una mezcla de EtOAc/hexano para dar el ácido (4-fluoro-benciloxi)-acético en forma de un sólido, que se usó directamente sin purificación adicional (0,8 g, 94 % de rendimiento).

Los intermedios de ácido carboxílico siguientes se sintetizaron mediante los procedimientos generales expuestos en este ejemplo.

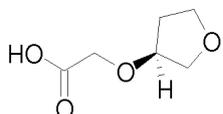
20 Ácido (2-fluoro-ciclohexiloxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 235



Ácido (tetrahidro-piran-4-iloxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 259

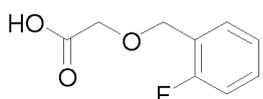


Ácido (S)-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 251

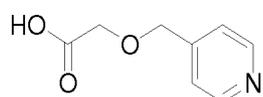


25

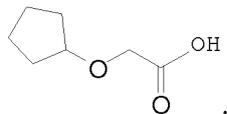
Ácido (2-fluoro-benciloxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 222



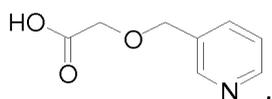
Ácido (piridin-4-ilmetoxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 229



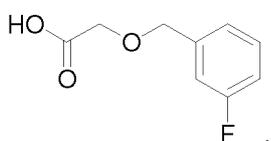
Ácido ciclopentiloxi-acético usado para la síntesis del compuesto 230



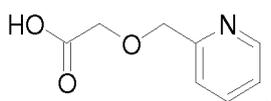
Ácido (piridin-3-ilmetoxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 233



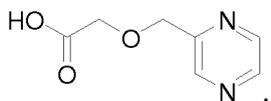
5 Ácido (3-fluoro-benciloxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 234



Ácido (piridin-2-ilmetoxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 281

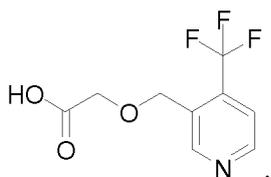


Ácido (pirazin-2-ilmetoxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 282

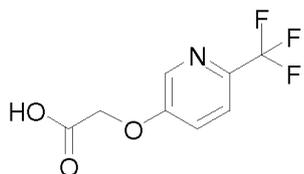


10

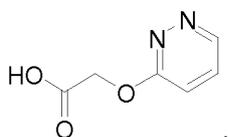
Ácido (4-trifluorometil-piridin-3-ilmetoxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 303



Ácido (6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 274



15 Ácido (piridazin-3-iloxi)-acético usado para la síntesis del compuesto 273



Ejemplo 24. Síntesis de ácido 3-fluoro-piridin-2-ilamino)-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el

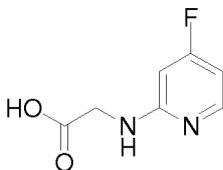
esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 361, el compuesto 342, el compuesto 333, el compuesto 301 y el compuesto 379.



5 **Etapa A: Éster metílico del ácido (3-fluoro-piridin-2-ilamino)-acético.** A una mezcla de solución acuosa al 40 % de glicoxal (1,5 ml) en MeOH (10 ml) se le añadió una suspensión de 3-fluoro-piridin-2-ilamina (1,17 g, 10,5 mmol) en HClO₄ (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 48 horas. La mezcla resultante se ajustó a pH>8 con solución saturada de NaHCO₃ después de enfriarse a temperatura ambiente. La solución básica se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida para dar el éster metílico del ácido (3-fluoro-piridin-2-ilamino)-acético en forma de un sólido de color blanco (600 mg, 31 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, 2H, J = 4,8), 7,17 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,12 (a, 1H), 4,26 (d, 2H, J = 6,4), 3,78 (s, 3H).

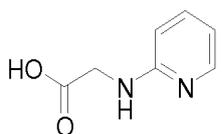
10 **Etapa B: Ácido (5-fluoro-piridin-2-ilamino)-acético.** Se calentó a reflujo una mezcla de éster metílico del ácido (3-fluoro-piridin-2-ilamino)-acético (280 mg, 1,5 mmol) en HCl 5 N (5 ml) durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío para dar el ácido (5-fluoro-piridin-2-ilamino)-acético, que se usó directamente sin purificación adicional (300 mg, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,82 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,13 (s, 2H).

Los intermedios de ácido carboxílico siguientes se sintetizaron mediante el procedimiento general expuesto en este ejemplo. Ácido (5-fluoro-piridin-2-ilamino)-acético (clorhidrato) usado para el compuesto 287



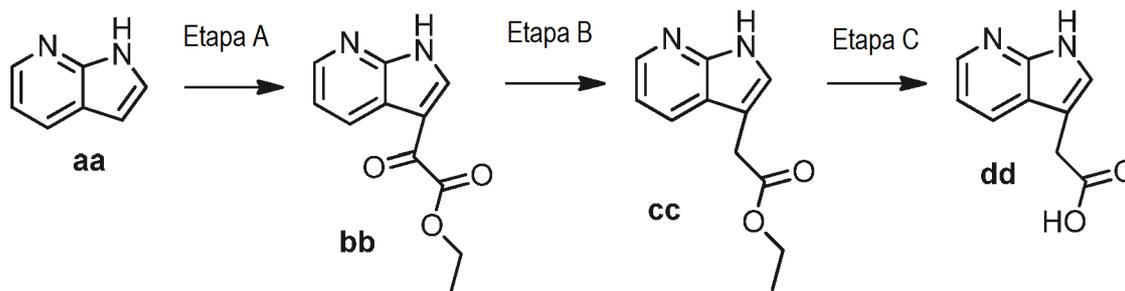
20

Ácido (piridin-2-ilamino)-acético (clorhidrato) usado para el compuesto 316



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,65 (a, 2H), 8,94 (a, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,2), 6,91 (t, 1H, J = 6,4).

25 **Ejemplo 25. Síntesis de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (clorhidrato).** El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 276, el compuesto 203 y el compuesto 213.



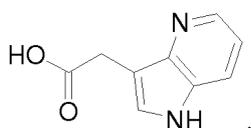
Etapa A: Éster etílico del ácido oxo-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (bb). A una solución de cloruro de

aluminio (28,2 g, 0,212 mol) en DCM (50 ml) se le añadió 7-azaindol (**aa**; 5,0 g, 0,042 mol) en una porción a temperatura ambiente (25 °C) en atmósfera de N₂. Después de 1 h a temperatura ambiente la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido cloro-oxoacético (28,9 g, 0,212 mol) en DCM (20 ml) durante 1 h. Después de agitar 30 min a la misma temperatura, la reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió etanol (100 ml) gota a gota. Después de un periodo de 30 min a ta, el disolvente se evaporó. Se añadieron DCM (250 ml) y NaHCO₃ saturado (300 ml), la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se lavó con PE (20 ml), se filtró y la torta de filtro se secó para dar **bb** (2,1 g, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,51 (s, 1H), 8,77-8,69 (m, 2H), 8,46-8,44 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 4,49-4,42 (c, 2H), 1,48-1,43 (t, 3H); MS: 219,0 (M+1)⁺.

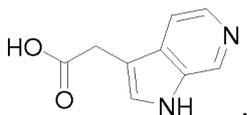
Etapa B: Éster etílico del ácido (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (cc). A una mezcla de trietilsilano (2,0 g, 17,2 mmol) en TFA (20 ml) se le añadió **bb** (1,0 g, 4,9 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de un periodo de 16 h a 55 °C, el disolvente se eliminó y se añadió NaHCO₃ saturado, seguido de DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **cc** (400 mg, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo sin purificación adicional para la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,81 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 4,18-4,16 (c, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,28-1,24 (t, 3H); MS: 205,0 (M+1)⁺.

Etapa C: Ácido (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acético (dd). Se agitó a ta una mezcla de **cc** (0,4 g, 2,1 mmol) y LiOH H₂O (0,35 g, 8,4 mmol) en THF/H₂O (10 ml, v/v=1:1) durante 1 h. Se añadió HCl ac. 4 M a 0 °C hasta pH=5, el disolvente se eliminó y el residuo se lavó con metanol, se filtró y la capa orgánica se secó y se concentró para dar **dd** en bruto (400 mg) sin purificación adicional para la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,06 (s, 1H), 8,29-8,15 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 3,72 (s, 2H); MS: 177,1 (M+1)⁺.

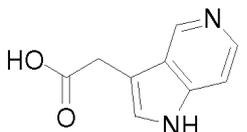
- 25 Se sintetizaron los reactivos de ácido carboxílico siguientes mediante el procedimiento general de este ejemplo
Ácido (1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-acético usado para la síntesis del compuesto 275



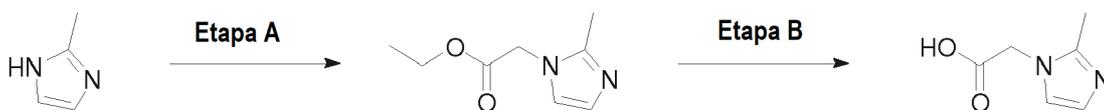
Ácido (1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-acético usado para la síntesis del compuesto 276



- 30 Ácido (1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acético usado para la síntesis del compuesto 261



Ejemplo 26. Síntesis de ácido 2-metil-imidazol-1-il)-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 176 siguiendo el esquema 1.

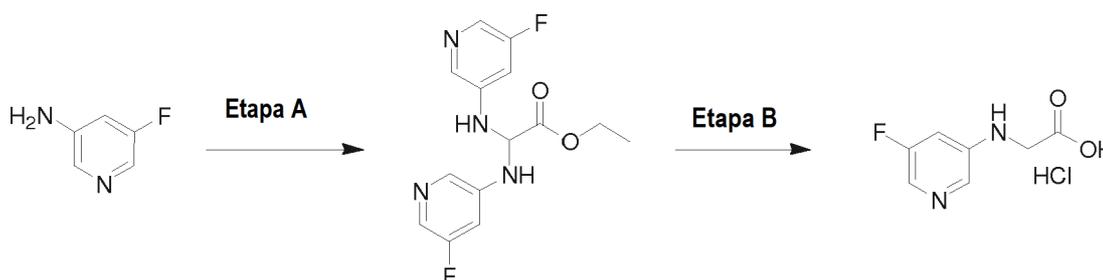


- 35 **Etapa A: Éster etílico del ácido (2-metil-imidazol-1-il)-acético.** A una solución de 2-metil-1H-imidazol (20,52 g, 250 mmol) en THF (500 ml) se le añadió K₂CO₃ (41,46 g, 300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió éster etílico del ácido bromoacético (27,6 ml, 250 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (de 20/1 a 3/1) para dar el

éster etílico del ácido (2-metil-imidazol-1-il)-acético en forma de un aceite incoloro (23,4 g, 56 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,25 (c, 2H, J = 6,8), 2,35 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 6,8).

5 **Etapa B: Ácido (2-metil-imidazol-1-il)-acético.** Una mezcla de éster etílico del ácido (2-metil-imidazol-1-il)-acético (23,4 g, 0,14 mol) y NaOH (12 g, 0,3 mol) en una mezcla de H₂O (100 ml), THF (150 ml) y MeOH (150 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se evaporaron y la solución acuosa resultante se extrajo con MeOH al 10 %/ DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH=4 y se evaporó todo el disolvente. El residuo se extrajo con MeOH al 40 %/DCM y el disolvente se evaporó al vacío para dar el ácido (2-metil-imidazol-1-il)-acético en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,45
10 (d, 1H, J = 1,6), 7,39 (d, 1H, J = 1,6), 4,75 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

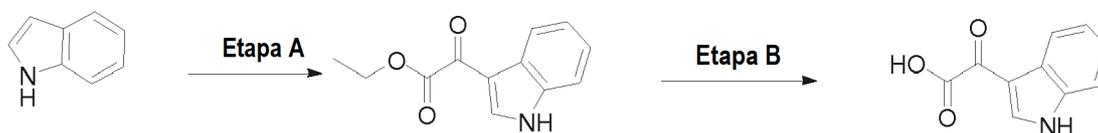
Ejemplo 27. Síntesis de ácido 5-fluoro-piridin-3-ilamino)-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 310.



15 **Etapa A: Éster etílico del ácido bis(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-acético.** A una solución de 3-amino-5-fluoropiridina (2,24 g, 20 mmol) en DMF seca (30 ml) se le añadió éster etílico del ácido oxoacético (2,04 g, 40 mmol) en tolueno (30 ml). Se añadió gota a gota HCl/dioxano (3 M, 6,6 ml) por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 70 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH>8, se extrajo con DCM, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH/DCM (5 %) para dar el éster etílico del ácido bis(5-fluoropiridin-3-ilamino)-acético (1,0 g, 32 % de
20 rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,18 (s, 2H, J = 7,2), 7,02 (d, 2H, J = 12), 5,63 (m, 1H), 4,20 (c, 2H, J = 6,8), 1,53 (t, 3H, J = 6,8).

25 **Etapa B: Ácido (5-fluoro-piridin-3-ilamino)-acético (clorhidrato).** Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido bis(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-acético (1 g, 3,2 mmol) y Pd/C (5 %, 0,9 g) en HCl (6N, 20 ml) durante una noche en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente. La mezcla resultante se basificó con NaOH acuoso al 20 % a pH>8 y se extrajo con éter. La fase acuosa se ajustó a pH=4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido residual se trituró en MeOH al 20 %/DCM, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar el ácido (5-fluoro-piridin-3-ilamino)-acético (clorhidrato) que se usó directamente sin purificación adicional (0,5 g, 74 % de
rendimiento).

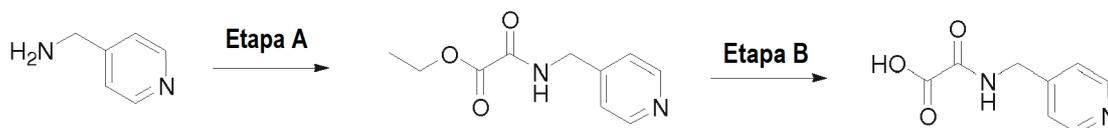
30 **Ejemplo 28. Síntesis de ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético.** El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 262 siguiendo el esquema 1.



35 **Etapa A: Éster etílico del ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético.** El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento general expuesto en el ejemplo 25, etapa A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,42 (a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 6,4), 7,57 (d, 1H, J = 6,4), 7,27 (m, 2H),
4,37 (c, 2H, J = 14, 5,1), 1,35 (t, 3H, J = 5,1).

40 **Etapa B: Ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético.** A una mezcla de éster etílico del ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético (2,66 g, 12,2 mmol) en THF (300 ml) se le añadió una solución de NaOH (1,0 g, 24,2 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar la mayoría de THF. La fase acuosa se acidificó a PH=3 con HCl conc. y después se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado (2,3 g, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,86 (a, 1H), 12,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 6,4), 7,54 (d, 1H, J = 6,4), 7,27 (m, 2H), 4,37 (c, 2H, J = 14, 5,1), 1,35 (t, 3H, J = 5,1).

Ejemplo 29. Síntesis de éster etílico del ácido N-piridin-4-ilmetil-oxalámico. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 270 siguiendo el esquema 1.

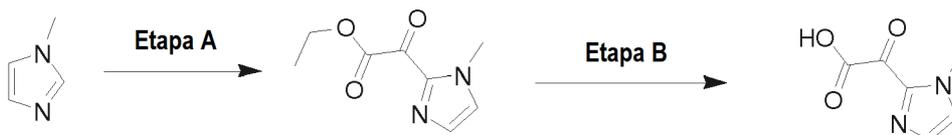


Etapa A: Éster etílico del ácido N-piridin-4-ilmetil-oxalámico. A una solución de 4-aminometilpiridina (7,5 g, 69,4 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió cloroacetato de etilo (8,55 ml, 76,3 mmol) y Et₃N (14,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura y después se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se extrajo con EtOAc (3x45 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente orgánico se evaporó a sequedad para dar el éster etílico del ácido N-piridin-4-ilmetiloxalámico en forma de un aceite de color pardo (12,6 g, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 m, (2H), 7,74 (a, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,54 (d, 2H, J = 6,4, 14,4), 1,40 (t, 3H, J = 5,1).

Etapa B: Ácido N-piridin-4-ilmetil-oxalámico. El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento general expuesto en el ejemplo 28, etapa B.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,66 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 4,61 (d, 2H, J = 6).

Ejemplo 30. Síntesis de ácido 1-metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 284 siguiendo el esquema 1.



Etapa A: Éster etílico del ácido (1-metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-acético. A una solución de 1-metilimidazol (2,65 g, 32,3 mmol) en MeCN (30 ml) se le añadió cloroacetato de etilo (4,41 g, 32,3 mmol) gota a gota a 0 °C seguido de Et₃N (5,8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad, se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (2/1) para dar el éster etílico del ácido (1-metil-1H-imidazol-2-il)-oxoacético puro (5,0 g, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,47 (c, 2H, J = 6,8), 4,05 (s, 1H), 1,41 (t, 3H, J = 6,8)

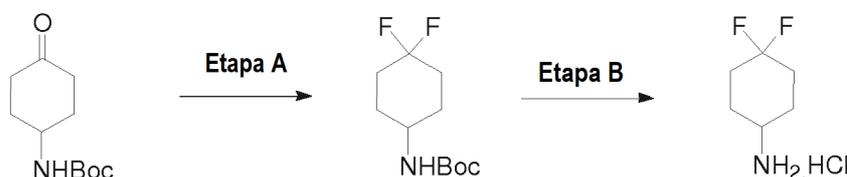
Etapa B: Ácido (1-metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-acético. El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento general expuesto en el ejemplo 28, etapa B

Ejemplo 31. Síntesis de ácido oxo-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 269 siguiendo el esquema 1.



Se sintetizó ácido oxo-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acético mediante el procedimiento general expuesto en el ejemplo 25, etapa C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,71 (a, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 6,4), 8,14 (d, 1H, J = 6,4).

Ejemplo 32. Síntesis de 4,4-difluoro-ciclohexilamina. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 331, el compuesto 330, el compuesto 378 y el compuesto 373, todos siguiendo el esquema 1.



Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido (4, 4-difluoro-ciclohexil)-carbámico. A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (10 g, 47 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DAST (12,8 g, 80 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con solución de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se volvió a cristalizar el residuo con Et₂O y PE para éster *terc*-butílico del ácido (4,4-difluoro-ciclohexil)-carbámico en forma de un sólido (4,0 g, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,91-6,89 (d, 1H), 3,44-3,43 (d, 1H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,49-1,36 (m, 11H).

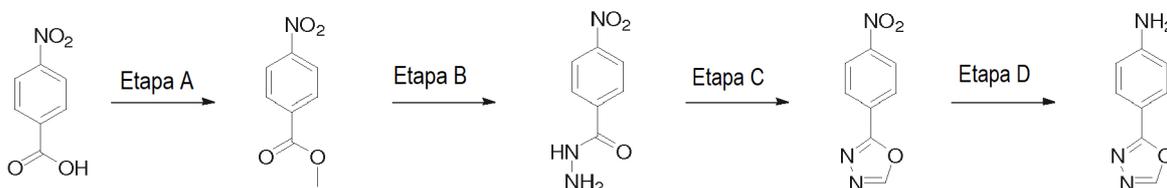
Etapa B: 4,4-difluoro-ciclohexilamina (clorhidrato). Se agitó una mezcla de éster *terc* butílico del ácido (4,4-difluorociclohexil)-carbámico (4,0 g, 17 mmol) en Et₂O/HCl (saturado, 50 ml) durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar la 4,4-difluoro-ciclohexilamina (clorhidrato) que se usó directamente sin purificación adicional (2,0 g, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (s, 3H), 3,19-3,18 (s, 1H), 2,06-1,85 (m, 6H), 1,65-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 33. Síntesis de 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 285 mediante el esquema 1.



A una solución de 4-amino-benzonitrilo (2,36 g, 20 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió NaN₃ (1,6 g, 30 mmol) y NH₄Cl (1,6 g, 30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con 40 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar la 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (1,5 g, 54 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 16,26 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 2H, J = 8,4), 6,70-6,67 (d, 2H, J = 8,4), 5,79-5,76 (s, 2H).

Ejemplo 34. Síntesis de 4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenilamina. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 290 mediante el esquema 1



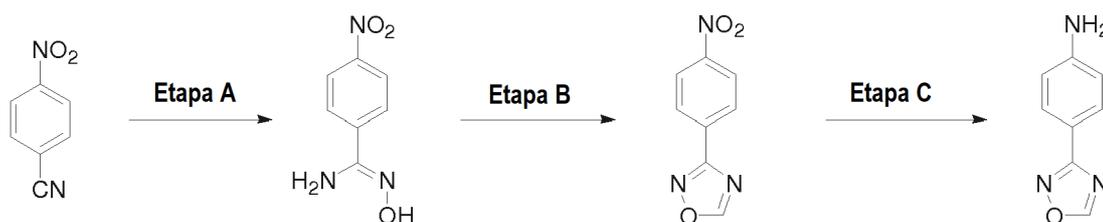
Etapa A: Éster metílico del ácido 4-nitro-benzoico. A una solución del ácido p-nitrobenzoico (8 g, 50 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió H₂SO₄ conc. (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se concentró para dar el éster metílico del ácido 4-nitro-benzoico que se usó directamente sin purificación adicional (7,2 g, 84 % de rendimiento).

Etapa B: Hidrazida del ácido 4-nitro-benzoico. A una solución de éster metílico del ácido 4-nitro-benzoico (3,6 g, 20 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (2,0 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se evaporó al vacío para dar la hidrazida del ácido 4-nitro-benzoico que se usó directamente sin purificación adicional (2,9 g, 81 % de rendimiento).

Etapa C: 2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol. Se calentó a reflujo una mezcla de hidrazida del ácido 4-nitro-benzoico (1,8 g, 10 mmol) en trietiléster del ácido ortofórmico (30 ml) durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con Et₂O para dar el 2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol puro (1,2 g, 78 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (s, 1H), 8,42-8,40 (d, 2H, J = 9,2), 8,32-8,30 (d, 2H, J = 8,8).

Etapa D: Para 4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenilamina. Una mezcla de 2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (1,2 g, 6 mmol) en MeOH (10 ml) se hidrogenó durante una noche a presión atmosférica con Pd al 10 %/C (400 mg) como catalizador a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (de 30/1 a 2/1) para dar la 4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenilamina pura (0,8 g, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,16 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, 2H, J = 9,2), 7,97-7,95 (d, 2H, J = 8,8), 6,09 (s, 2H).

Ejemplo 35. Síntesis de 4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenilamina. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 291 mediante el esquema 1.

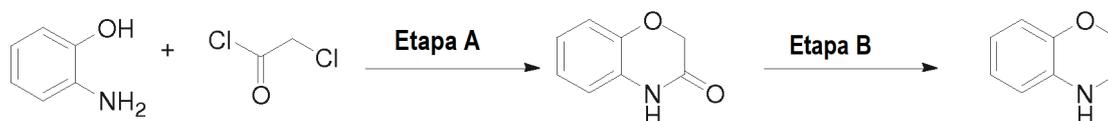


Etapa A: N-hidroxi-4-nitro-benzamidina. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (18 g, 200 mol) y K_2CO_3 (5,53 g, 400 mmol) a una solución de 4-nitro-benzonitrilo (8 g, 55 mmol) en EtOH (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y la mezcla caliente se filtró. El filtrado se recogió y se concentró al vacío para proporcionar N-hidroxi-4-nitro-benzamidina que se usó directamente sin purificación (9,4 g, 87 % de rendimiento).

Etapa B: Para 3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol. Se calentó a reflujo una mezcla de N-hidroxi-4-nitro-benzamidina (5,2 g, 30 mmol) en éster trietilico del ácido ortofórmico (50 ml) durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se lavó con Et_2O para dar el 3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol que era suficientemente puro para usarse directamente (4,6 g, 92 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,87 (s, 1H), 8,39-8,32 (m, 4H).

Etapa C: Para 4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenilamina. Una mezcla de 3-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol (2,3 g, 16 mmol) en MeOH (20 ml) se hidrogenó durante una noche a presión atmosférica con Pd al 10 %/C (400 mg) como catalizador a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (de 30/1 a 2/1) para dar la 4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenilamina pura (1,5 g, 77 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,13 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, 2H, J = 8,4), 6,69-6,67(d, 2H, J = 8,4), 5,95 (s, 2H).

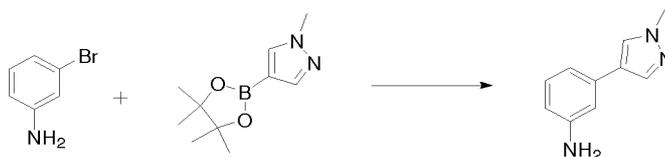
Ejemplo 36. Síntesis de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 202 mediante el esquema 1



Etapa A: Para 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. A una mezcla de 2-aminofenol (5,45 g, 49,98 mmol), TEBA (11,4 g, 50,00 mmol) y $NaHCO_3$ (16,8 g, 200,00 mmol) en $CHCl_3$ (30 ml) se le añadió una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (8,16 g, 72,21 mmol) en $CHCl_3$ (5 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a la misma temperatura y después se calentó a 55 °C durante 10 horas con agitación. La mezcla resultante se concentró al vacío y después se añadieron 50 ml de agua. El precipitado se recogió, se purificó por recristalización para dar la 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de un sólido de color blanco (3,6 g, 48 % de rendimiento). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,97-6,86 (m, 4H), 4,55 (s, 2H).

Etapa B: 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina. A una mezcla de LAH (3,6 g, 94,74 mmol) en THF (80 ml) se le añadió una solución de 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,7 g, 38,22 mmol) en THF (21 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y después se inactivó mediante la adición de 3,6 ml de H_2O , seguido de 10,8 ml de solución al 15 % de NaOH. El precipitado se eliminó por filtración y el disolvente se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar la 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en forma de un aceite de color rojo que era suficientemente puro para usarse directamente (1,5 g, 50 % de rendimiento). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,67-6,41 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H).

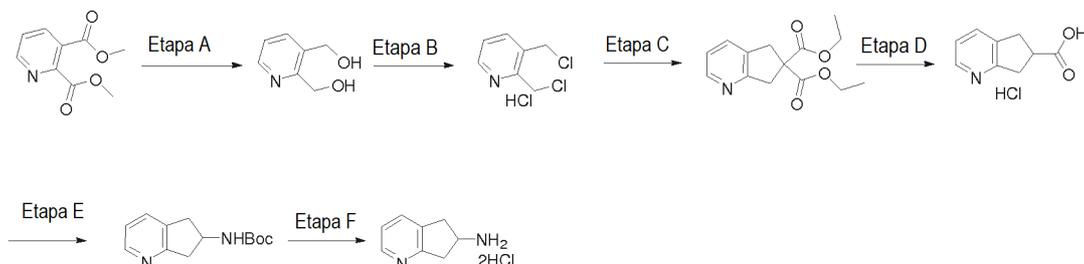
Ejemplo 37. Síntesis de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamina. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 223 mediante el esquema 1.



Se disolvió 3-bromo-fenilamina (0,83 g, 4,8 mmol) en 30 ml de tolueno seco con agitación y se añadieron 15 ml de EtOH. Después se añadió una solución de Na_2CO_3 (3,3 g, 31,2 mmol) en agua (15 ml) seguido de 4-(4,5-dimetil-

[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (1,0 g, 4,8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,28 g, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la solución se extrajo con EtOAc (3x30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel eluyendo con PE/EtOAc (de 2/1 a 1/3)

5 para dar 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamina en forma de un sólido de color blanco (0,56 g, 67 % de rendimiento).
Ejemplo 38. Síntesis de 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 318 mediante el esquema 1.



10 **Etapa A: Para (3-hidroximetil-piridin-2-il)-metanol.** A una solución de éster dimetílico del ácido piridin-2,3-dicarboxílico (35 g, 179 mmol) en EtOH (400 ml) se le añadió NaHB₄ (35 g, 921 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y la mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH/Et₃N (de 51/1/0,2 a 100/1/0,5) para dar el (3-hidroximetil-piridin-2-il)-metanol puro en forma de un aceite de color pardo

15 (6 g, 24 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (d, 1H, J = 4), 7,74 (d, 1H, J = 7,6), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,19 (a, 2H).

20 **Etapa B: 2,3-bis-clorometil-piridina.** A una mezcla de (3-hidroximetil-piridin-2-il)-metanol (5,5 g, 43 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió SOCl₂ (5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a 75 °C y después se evaporó al vacío para dar la 2,3-bis-clorometil-piridina (clorhidrato) en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional (6 g, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 15,86 (a, 0,6H), 8,69 (d, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,02 (s, 2H).

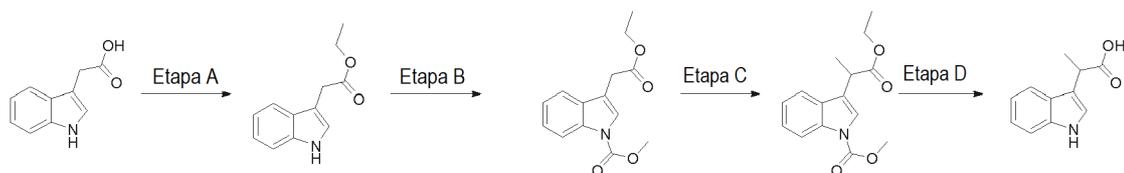
25 **Etapa C: Para éster dietílico del ácido 5,7-dihidro-[1]pirindin-6,6-dicarboxílico.** A 100 ml de EtOH se le añadió Na (1,6 g, 68 mmol) en porciones. Después de disolverse el sólido, se añadió éster dietílico del ácido malónico (4,94 g, 30,86 mmol), seguido de una solución de 2,3-bis-clorometil-piridina (clorhidrato, 5,4 g, 30,86 mol) en EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se concentró y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla así obtenida se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con (PE/EtOAc de 50/1 a 10/1) para dar el éster dietílico del ácido 5,7-dihidro-[1]pirindin-6,6-dicarboxílico puro en forma de un aceite incoloro. (2,9 g, 35 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,25-4,20 (c, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,27 (t, 3H).

30 **Etapa D: Para ácido 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-carboxílico.** Se calentó a reflujo una mezcla de éster dietílico del ácido 5,7-dihidro-[1]pirindin-6,6-dicarboxílico (2 g, 7,6 mmol) en HCl conc. (200 ml) durante 2 horas y después se evaporó al vacío para dar el ácido 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-carboxílico (clorhidrato) en bruto en forma de un sólido de color negro que se usó directamente sin purificación adicional 1,6 g, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,64 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 3,55-3,28 (m, 5H).

35 **Etapa E: Para éster *terc*-butílico del ácido (6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-carbámico.** A una solución de ácido 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-carboxílico (clorhidrato, 0,66 g, 3,32 mmol), Et₃N (1,7 g, 16,6 mmol) y t-BuOH (15 ml) en dioxano (15 ml) se le añadió DPPA (1,05 g, 4,32 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se concentró y se disolvió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con (PE/EtOAc 5/1) para dar el éster *terc*-butílico del ácido (6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-carbámico (0,35 g, 35 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (c, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

45 **Etapa F: Para 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina.** Se agitó una mezcla de éster *terc* butílico del ácido (6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-carbámico (0,2 g, 0,85 mmol) en HCl/Et₂O (3 M, 5 ml) durante una noche a temperatura ambiente y después se evaporó al vacío para dar la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina (clorhidrato) en forma de un sólido (0,16 g, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,783 (m, 1H), 3,66-3,26 (m, 5H).

50 **Ejemplo 39. Síntesis de ácido 2-(1H-indol-3-il)-propiónico.** El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 283 mediante el esquema 1.



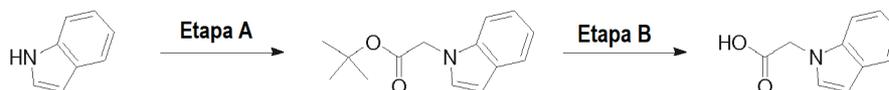
Etapa A: Para éster etílico del ácido (1H-indol-3-il)-acético. A una solución de ácido (1H-indol-3-il)-acético (5,0 g, 28,6 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió SOCl₂ (6,1 g, 51,4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó para dar éster etílico del ácido (1H-indol-3-il)-acético en forma de un sólido de color pardo (5,5 g, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H, J=8 Hz), 7,34-7,32 (d, 1H, J=8 Hz), 7,21-7,11 (m, 3H), 4,19-4,14 (c, 2H, J=7,2 Hz), 3,76 (s, 2H), 1,28-1,24 (t, 2H, J = 7,2); MS: 204,1 (M+1)⁺.

Etapa B: Éster metílico del ácido 3-etoxicarbonilmetil-indol-1-carboxílico. A una solución de éster etílico del ácido (1H-indol-3-il)-acético (5,5 g, 27,1 mmol) y TBAI (0,08 g, 0,2 mmol) en una mezcla de NaOH al 30 % (80 ml) y DCM (80 ml) se le añadió cloroforniato de metilo (3,8 g, 40,6 mmol) a -4 °C durante 15 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de dos capas se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. La capa de DCM combinada se lavó con salmuera y se concentró al vacío, se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (de 20/1 a 15/1) para dar el éster metílico del ácido 3-etoxicarbonilmetil-indol-1-carboxílico en forma de un sólido (5,0 g, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18-8,16 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 2H), 4,20-4,15 (c, 2H, J = 6,8), 4,02 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,28-1,24 (t, 2H, J=7,2 Hz); MS: 262,1 (M+1)⁺.

Etapa C: Éster metílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-etil)-indol-1-carboxílico. A una solución de éster metílico del ácido 3-etoxicarbonilmetil-indol-1-carboxílico (2,0 g, 7,7 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió LDA (15 ml, en THF, 11,5 mmol) gota a gota a -78 °C durante 30 min en atmósfera de N₂. Después, la solución se agitó a -78 °C durante 1 h más, se añadió gota a gota una solución de yodometano (1,6 g, 11,5 mmol) en THF seco (5 ml) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1,5 h, la reacción se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con PE/EtOAc (20/1) para dar el éster metílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-etil)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,4 g, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18-8,17 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 1,61-1,59 (d, 3H), 1,24-1,20 (t, 2H, J = 7,2); MS: 276,1 (M+1)⁺.

Etapa D: Ácido 2-(1H-indol-3-il)-propiónico. Se añadió una solución de KOH (575 mg, 8,7 mmol) en agua (10 ml) a una solución de éster metílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-etil)-indol-1-carboxílico (400 mg, 1,45 mmol) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h y se concentró. El aceite residual se ajustó a pH=1 con HCl ac. (1 M) y el precipitado se eliminó por filtración. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x, 30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 2-(1H-indol-3-il)-propiónico en forma de un aceite transparente (250 mg, 89 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,12 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,56-7,55 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,35-7,33 (d, 1H, J = 8,0), 7,21-7,20 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,08-7,05 (t, 1H, J = 6,8, J = 8,0), 6,99-6,95 (t, 1H, J = 7,2, J = 7,6), 3,87-3,85 (m, 1H), 1,47-1,45 (d, 3H, J = 7,2); MS: 190,1 (M+1)⁺.

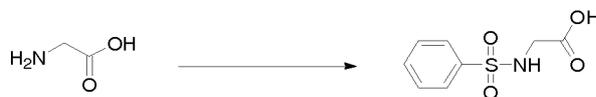
Ejemplo 40. Síntesis de ácido indol-1-il-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 271 mediante el esquema 1.



Etapa A: Éster *tert*-butílico del ácido indol-1-il-acético. Se sintetizó éster *tert* butílico del ácido indol-1-il-acético se sintetizó mediante el procedimiento general 19 (etapa A), salvo que se substituyó el alcohol por indol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,631 (d, 1H, J = 8), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 3,2), 4,74 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

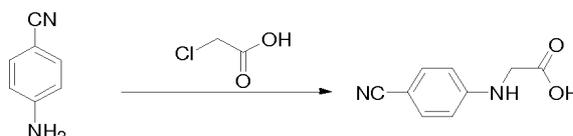
Etapa B: Ácido indol-1-il-acético. A una solución en agitación de éster *tert* butílico del ácido indol-1-il-acético (2 g, 8,6 mmol) en MeOH (12 ml) se le añadió KOH (4 g, 71,4 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (25 ml) y la capa orgánica se descartó. La fase acuosa se acidificó a pH 3-4 con HCl (6 N) y se extrajo con Et₂O (3x15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir ácido indol-1-il-acético, que se usó directamente sin purificación adicional (1,2 g, 79,7 % de rendimiento).

Ejemplo 41. Síntesis de ácido bencenosulfonilamino-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 10, el compuesto 28 y el compuesto 29 mediante el esquema 1.



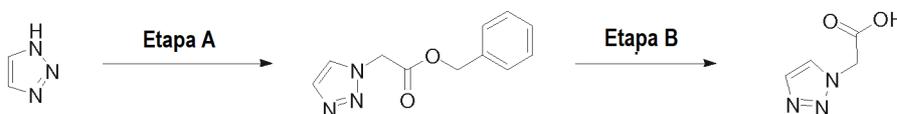
5 Se calentó a 70 °C una mezcla de glicina (7,51 g, 100 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (12,9 ml, 100 mmol) en solución de NaOH (1 M, 272 ml, 272 mmol) durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió a 5 °C y después se ajustó a pH=6,5. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el ácido bencenosulfonilamino-acético puro (10,5 g, 48 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, H₂O): δ 7,78 (d, 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 3,69 (s, 2H).

10 **Ejemplo 42. Síntesis de ácido (4-ciano-fenilamino)-acético.** El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 227 y el compuesto 228 mediante el esquema 1.



15 Se calentó a reflujo una suspensión de 4-amino-benzonitrilo (1,0 g, 8,5 mmol) y ácido cloro-acético (1,6 g, 16,9 mmol) en agua (30 ml) durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para dar el ácido (4-ciano-fenilamino)-acético puro en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 20 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,73 (s, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,92 (m, 1H), 6,65-6,63 (d, 2H, J = 8,8), 3,91-3,89 (d, 2H, J = 6,0); MS: 177,1 (M+1)⁺.

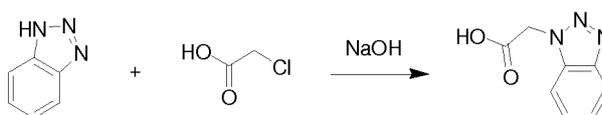
Ejemplo 43. Síntesis de ácido [1,2,3]triazol-1-il-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 329 mediante el esquema 1.



20 **Etapa A: Éster bencílico del ácido [1,2,3]triazol-1-il-acético.** Una mezcla de 1H-[1,2,3]triazol (2,07 g, 30 mmol), CbzCl (6,9 g, 30 mmol) y DIEA (5,1 ml, 30 mmol) en DCM (40 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 150 ml de Et₂O. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/PE (19/1) para dar el éster bencílico del ácido [1,2,3]triazol-1-il-acético puro (1 g, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 5H), 5,54-5,50 (s, 2H), 5,29-5,10 (d, 2H).

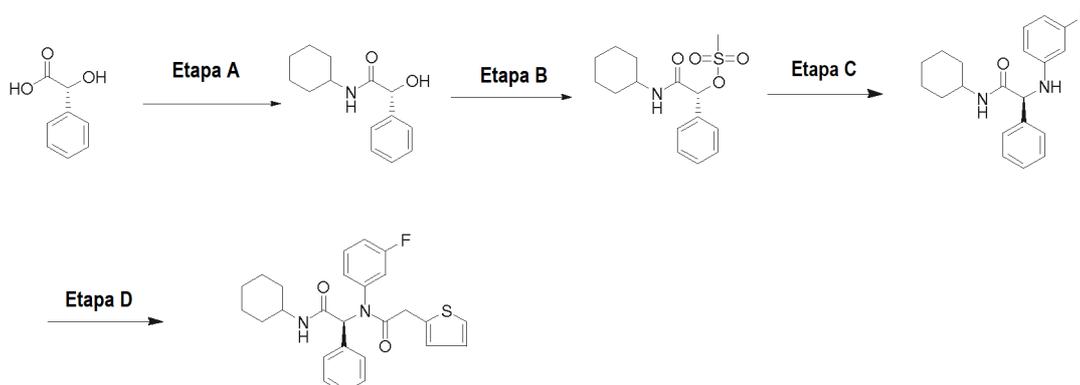
25 **Etapa B: Ácido [1,2,3]triazol-1-il-acético.** Se hidrogenó una mezcla de éster bencílico del ácido [1,2,3]triazol-1-il-acético (1 g, 4,6 mmol) en MeOH durante una noche a 50 psi (344,74 kPa) de presión con PdOH/C (20 %, 92 mg) como catalizador. El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se concentró al vacío para dar el ácido [1,2,3]triazol-1-il-acético en bruto en forma de un sólido que se usó directamente sin purificación adicional (560 mg, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,37 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,77-7,74 (d, 1H), 5,31-5,23 (d, 2H).

Ejemplo 44. Síntesis de ácido benzotriazol-1-il-acético. El compuesto del título se sintetizó siguiendo el esquema siguiente y se usó para la síntesis del compuesto 205, el compuesto 5, el compuesto 157 y el compuesto 151 mediante el esquema 1.



35 A una solución de ácido cloroacético (2,37 g, 25 mmol) y NaOH (2,0 g, 50 mmol) en H₂O se le añadió benzotriazol (3,0 g, 25 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH=3 con HCl (0,5 M). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el ácido benzotriazol-1-il-acético que era suficientemente puro para usarse directamente (3,1 g, 70 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, 2H, J = 8,1), 7,74 (d, 1H, J = 8,1), 7,50-7,36 (m, 2H), 5,35 (s, 3H).

Ejemplo 45. Preparación del compuesto 386.



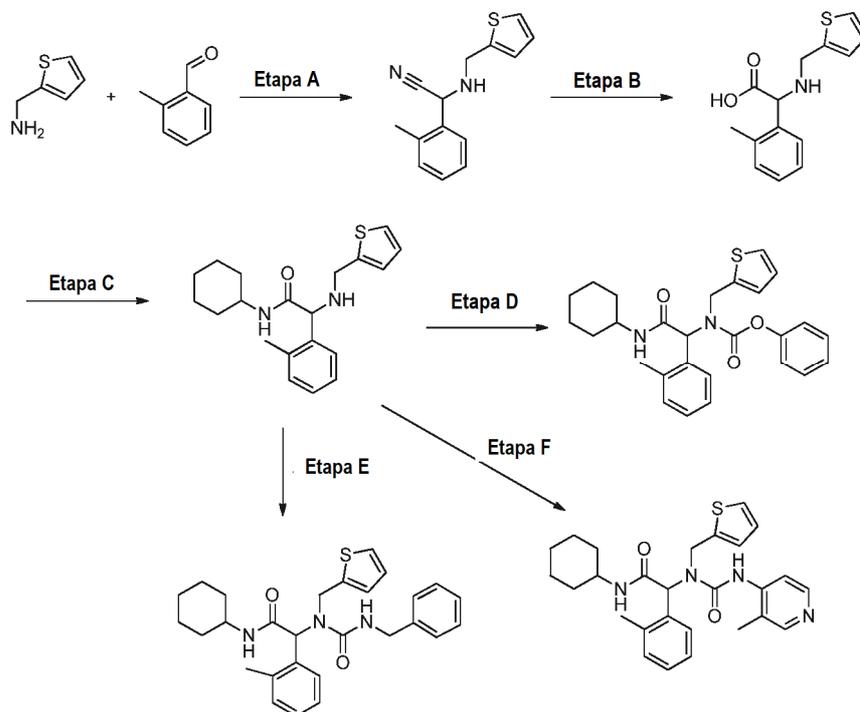
Etapa A: (R)-N-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetamida. A una solución en agitación de ácido D-mandélico (34 g, 223,68 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió HOBt (45,2 g, 335,5 mmol), EDCI (68,4 g, 357,9 mmol) a 0 °C. Se añadió ciclohexilamina (88 g, 894,7 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x1,5 l) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar la (R)-N-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (38 g, 73,1 % de rendimiento, % de ee=100 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69-7,67 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 6,07-6,05 (m, 1H), 4,87-4,86 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,67-1,53 (m, 5H), 1,26-1,21 (m, 5H); MS: 234,2 (M+1)⁺.

Etapa B: Éster ciclohexilcarbamoil-fenil-metílico del ácido (R)-metanosulfónico. A una solución de (R)-N-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetamida (38 g, 163 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió MsCl (20,5 g, 179 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5 horas a la misma temperatura y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar el éster ciclohexilcarbamoil-fenil-metílico del ácido (R)-metanosulfónico que se usó directamente sin purificación adicional (20 g, 39,4 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 7,54-7,36 (m, 5H), 5,87 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,26-1,09 (m, 5H); MS: 312,1 (M+1)⁺.

Etapa C: (S)-N-ciclohexil-2-(3-fluoro-fenilamino)-2-fenil-acetamida. Se calentó a 80 °C una mezcla de éster ciclohexilcarbamoil-fenil-metílico del ácido (R)-metanosulfónico (20 g, 64,3 mmol), DIEA (24,8 g, 192,9 mmol) y 3-fluoro-fenilamina (7,13 g, 64,3 mmol) en DMF (80 ml) durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (150 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/ MeOH (de 20/1 a 1/1) para dar la (S)-N-ciclohexil-2-(3-fluoro-fenilamino)-2-fenil-acetamida (6 g, 28,6 % de rendimiento, % de ee=100 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,27-8,13 (m, 1H), 7,51-7,00 (m, 6H), 6,50-6,27 (m, 3H), 4,98 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 1,76-1,50 (m, 5H), 1,27-1,03 (m, 5H); MS: 327,1 (M+1)⁺.

Etapa D: Compuesto 386. A una mezcla de (S)-N-ciclohexil-2-(3-fluoro-fenilamino)-2-fenil-acetamida (120 mg, 0,37 mmol) y NaHCO₃ (154 mg, 1,84 mmol) en THF (6 ml) se le añadió cloruro de 2-(tiofen-2-il)acetilo (236 mg, 1,48 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (35 mg, 21 % de rendimiento, % de ee= 99 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03-8,00 (d, 1H), 7,35-7,33 (d, 1H), 7,14-6,72 (m, 10H), 6,07 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 5H), 1,30-0,97 (m, 5H); MS: 451,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 46: Preparación de los compuestos 387-389.

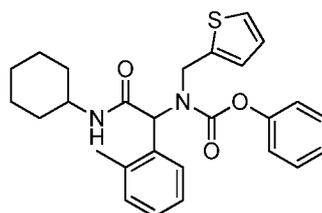


Etapa A: [(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acetonitrilo. Se sintetizó [(tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acetonitrilo mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, etapa A.

5 **Etapa B: Ácido [(tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acético.** Se sintetizó ácido [(tiofen-2-ilmetil)-amino]-o-tolil-acético mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, etapa B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,34-7,31 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 3H), 9,94-6,85 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 2,31 (s, 1H).

10 **Etapa C: N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida.** Se sintetizó N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, etapa C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,84-7,8 2(d, 1H, J = 10,8), 7,41-7,40 (d, 1H, J = 1,2), 7,30-7,27 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,32-4,30 (d, 1H, J = 8,7), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,30-1,10 (m, 5H).

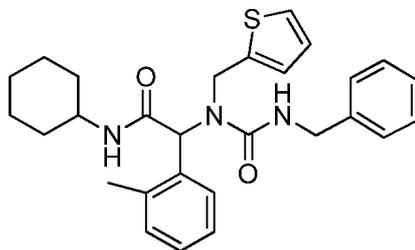
Etapa D: Compuesto 387.



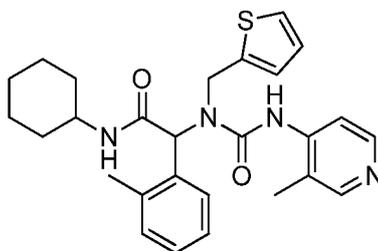
15

A una mezcla de N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (170 mg, 0,5 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió NaHCO_3 (294 mg, 3,5 mmol) y fenilcloroformiato (156 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se inactivó con agua (20 ml) después de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3X15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC (PE/EtOAc = 8/1) para dar el producto deseado (133 mg, 66 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10-8,08 (d, 1H, J = 7,2), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,15-7,10 (m, H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,97-5,92 (m, 2H), 4,92-4,56 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 3H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,30-1,56 (m, 5H); MS: 463,2 (M+) $^+$.

20

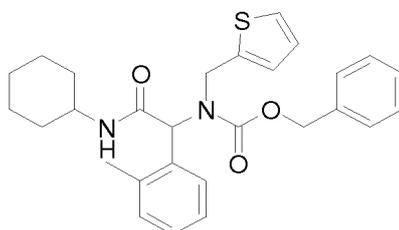
Etapa E: Compuesto 388.

5 Una mezcla de N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (100 mg, 0,29 mmol) e isocianatometil-benceno (69,6 mg, 0,58 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (63 mg, 46,8 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,80 (d, 1H), 7,26-7,07 (m, 10H), 6,76-6,67 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,27-0,98 (m, 5H); MS: 476,2 (M+1)⁺.

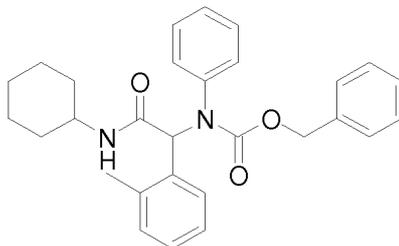
Etapa F: Compuesto 389.

10 Una mezcla de N-ciclohexil-2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-o-tolil-acetamida (86 mg, 0,25 mmol), éster fenólico del ácido (3-metilpiridin-4-il)-carbámico (114 mg, 0,5 mmol) y DMAP (39 mg, 0,32 mmol) en MeCN (4 ml) se calentó a 60 durante 10 min y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para dar el producto puro (52 mg, 43 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,19-8,03 (m, 4H), 7,65 (d, 1H, J=5,7 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 4,7, 1,4), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,85-6,82 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 17,1), 4,57 (d, 1H, J = 16,8), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,29-1,04 (m, 5H); MS: 477,2 (M+1)⁺

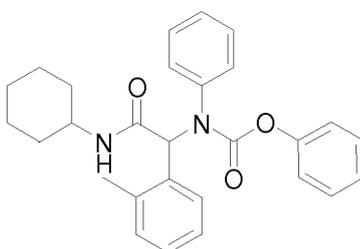
Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 46.

Compuesto 390

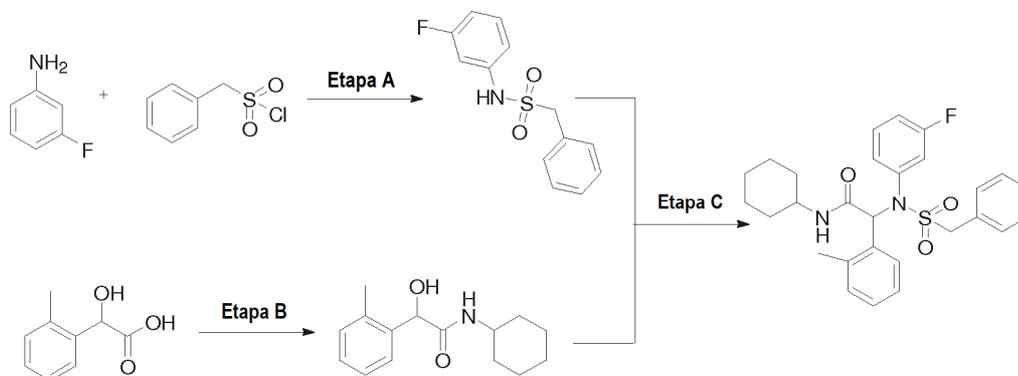
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22-8,00 (d, 1H, J = 7,2), 7,35-7,31 (m, 5H), 7,26-7,05 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 2H), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,77-4,30 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 3H, J = 27,2), 1,76-1,53 (m, 5H), 1,29-1,10 (m, 5H); MS: 477,2 (M+1)⁺.

Compuesto 391

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30-6,88 (m, 14H), 6,02 (s, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,19 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,93-1,25 (m, 5H), 1,13-0,91 (m, 5H); MS: 457,2 (M+1)⁺.

5 **Compuesto 392**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,23-7,00 (m, 8H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,29-0,98 (m, 5H); MS: 443,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 47: Preparación del compuesto 393

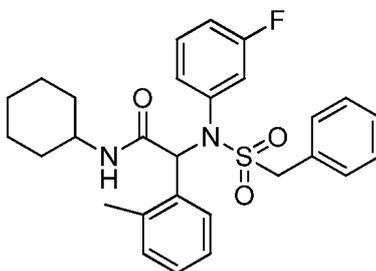
10

Etapa A: N-(3-fluoro-fenil)-C-fenil-metanosulfonamida. A una solución de 3-fluoro-fenilamina (1,15 g, 10,4 mmol) y TEA (1,6 g, 31,2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de fenil-metanosulfonilo (1 g, 7 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el producto deseado (1 g, 36 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,23 (m, 6H), 6,94-6,82 (m, 3H), 6,61 (s a, 1H), 4,35 (s, 2H).

15

Etapa B: N-ciclohexil-2-hidroxi-2-o-tolil-acetamida. A una solución en agitación de ácido hidroxi-o-tolil-acético (500 mg, 3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HOBt (610 mg, 4,5 mmol), EDCI (922 mg, 4,8 mmol) a 0 °C. Se añadió ciclohexilamina (1,2 g, 12 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se vertió en 20 ml de hielo y agua. El precipitado se recogió por filtración, se secó y se trituró con éter para obtener el producto deseado (300 mg, 40 % de rendimiento).

20

Etapa C: Compuesto 393

5 A una solución de trifenilfosfina (110 mg, 0,42 mmol) en THF (6 ml) se le añadió DIAD (85 mg, 0,42 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de formarse una suspensión, se añadió una solución de N-ciclohexil-2-hidroxi-2-o-tolil-acetamida (111 mg, 0,42 mmol) en THF (2 ml), seguido de una solución de N-(3-fluoro-fenil)-C-fenil-metanosulfonamida (62 mg, 0,42 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el producto deseado (65 mg, 31 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,05 (m, 10H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,04-1,55 (m, 5H), 1,42-1,03 (m, 5H); MS: 495,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 48: Ensayos *in vitro* para inhibidores de IDH1 R132H

15 Se realizaron ensayos en un volumen de 76 µl de tampón de ensayo (NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, Tris 20 mM, pH 7,5, albúmina de suero bovino al 0,03 %) como sigue en una placa estándar de 384 pocillos: A 25 µl de la mezcla de sustrato (NADPH 8 µM, aKG 2 mM), se añadieron 1 µl de compuesto de ensayo en DMSO. Se centrifugó la placa brevemente y luego se agregaron 25 µl de mezcla de enzimas (0,2 µg/ml de IDH1 R132H) seguido de una breve centrifugación y agitación a 100 RPM. Se incubó la reacción durante 50 minutos a temperatura ambiente, luego se agregaron 25 µl de mezcla de detección (resazurina 30 µM, 36 µg/ml) y se incubó la mezcla adicionalmente durante 5 minutos a temperatura ambiente. La conversión de resazurina en resorufina se detectó mediante espectroscopia fluorescente en Ex544 Em590 c/o 590.

20 Los compuestos de Fórmula I expuestos en la Tabla 1 y los compuestos expuestos en la Tabla 2 se ensayaron en el presente ensayo y los resultados se exponen a continuación en las tablas 4A y 4B. Como se utiliza en la Tabla 4A y 4B, "A" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ ≤ 0,1 µM; "B" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ entre 0,1 µM y 1 µM; "C" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ entre 1 µM y 10 µM; "D" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ entre 10 µM y 100 µM; "E" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ ≥ 100 µM.

Tabla 4A. Inhibición de IDH1 R132H mediante compuestos de fórmula I

Compuesto N.º	IC ₅₀ (µM)
1	B
2	B
3	B
4	B
5	B
6	B
7	C
8	A
9	C

Compuesto N.º	IC ₅₀ (µM)
29	B
30	B
31	A
32	C
33	B
34	A
35	B
36	B
37	D

Compuesto N.º	IC ₅₀ (µM)
57	C
58	C
59	c
60	B
61	C
62	B
63	C
64	C
65	B

ES 2 704 862 T3

Compuesto N.º	IC50 (uM)
10	B
11	C
12	D
13	B
14	D
15	A
16	E
17	B
18	E
19	E
20	E
21	E
22	E
23	D
24	C
25	E
26	B
27	E
28	B
85	C
86	E
87	B
88	E
89	B
90	C

Compuesto N.º	IC50 (uM)
38	C
39	B
40	E
41	D
42	B
43	B
44	A
45	B
46	B
47	B
48	B
49	B
50	B
51	B
52	E
53	C
54	A
55	C
56	B
91	B
92	B
93	B
94	B
95	E
96	C

Compuesto N.º	IC50 (uM)
66	E
67	B
68	E
69	E
70	C
71	C
72	c
73	B
74	C
75	C
76	C
77	E
78	B
79	B
80	A
81	C
82	C
83	D
84	E
97	C
98	B
99	A
100	B
101	B

ES 2 704 862 T3

Tabla 4B. Inhibición de EDH1 R132H mediante compuestos representativos.

Comp. n.º	IC50
102	B
103	B
104	A
105	B
106	B
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	B
118	B
119	B
120	B
121	B
122	B
123	B
124	B
125	B
126	A
127	B
128	B

Comp. n.º	IC50
129	B
130	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	A
136	B
137	B
138	B
139	B
140	A
141	B
142	B
143	B
144	B
145	B
146	B
147	B
148	B
149	B
150	A
151	B
152	B
153	B
154	B
155	A

Comp. n.º	IC50
156	B
157	B
158	B
159	B
160	A
161	A
162	B
163	B
164	B
165	A
166	B
167	B
168	C
169	B
170	B
171	B
172	B
173	A
174	B
175	B
176	B
177	B
178	B
179	B
180	B
181	B
182	B

ES 2 704 862 T3

Comp. n.º	IC50
183	B
184	B
185	A
186	A
187	B
188	B
189	B
190	B
191	B
192	B
193	B
194	B
195	B
196	B
197	A
198	A
199	B
200	B
201	A
202	A
203	A
204	B
205	B
206	B
207	B
208	B
209	B
210	A

Comp. n.º	IC50
222	B
223	B
224	B
225	B
226	B
227	A
228	A
229	B
230	B
231	B
232	B
233	B
234	B
235	B
236	B
237	A
238	B
239	B
240	A
241	B
242	B
243	B
244	B
245	B
246	B
247	A
248	B
249	B

Comp. n.º	IC50
261	B
262	B
263	B
264	B
265	A
266	B
267	B
268	B
269	B
270	B
271	A
272	A
273	B
274	B
275	A
276	A
277	C
278	B
279	B
280	B
281	B
282	B
283	B
284	B
285	B
286	B
287	A
288	A

ES 2 704 862 T3

Comp. n.º	IC50
211	B
212	A
213	A
214	B
215	B
216	B
217	A
218	A
219	B
220	B
221	B
300	B
301	A
302	B
303	B
304	B
305	B
306	A
307	A
308	B
309	B
310	B
311	A
312	B
313	A
314	A
315	B
316	A

Comp. n.º	IC50
250	B
251	B
252	B
253	A
254	B
255	B
256	B
257	B
258	B
259	B
260	A
332	B
333	B
334	A
335	B
336	B
337	B
338	B
339	B
340	B
341	A
342	B
343	B
344	B
345	B
346	B
347	B
348	A

Comp. n.º	IC50
289	A
290	A
291	A
292	B
293	A
294	B
295	B
296	B
297	A
298	B
299	B
364	B
365	B
366	A
367	B
368	B
369	B
370	B
371	B
372	B
373	B
374	B
375	B
376	B
377	B
378	A
379	B
380	B

Comp. n.º	IC50
317	B
318	B
319	B
320	A
321	A
322	A
323	B
324	B
325	B
326	B
327	B
328	B
329	B
330	B
331	A

Comp. n.º	IC50
349	B
350	B
351	A
352	B
353	B
354	B
355	B
356	A
357	B
358	B
359	A
360	B
361	A
362	B
363	B

Comp. n.º	IC50
381	A
382	B
383	A
384	B
385	A
386	A
387	C
388	B
389	B
390	C
391	B
392	B
393	B

Ejemplo 49: Ensayos celulares para inhibidores de IDH1 R132H. Se hicieron crecer células (HT1080 o U87MG) en matraces T125 en DMEM que contenía FBS al 10 %, penicilina/estreptomicina 1x y 500 µg/ml de G418 (presente solo en las células U87MG). Se recogieron con tripsina y se sembraron en placas de fondo blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en 100 µl/pocillo en DMEM con FBS al 10 %. No se colocaron células en las columnas 1 y 12. Se incubaron las células durante una noche a 37 °C en CO₂ al 5 %. Al día siguiente, los compuestos de prueba se completaron a 2 veces la concentración final y se agregaron 100 µl a cada pocillo celular. La concentración final de DMSO fue del 0,2 % y los pocillos de control de DMSO se colocaron en la fila G. Luego se colocaron las placas en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas, se eliminaron 100 µl de medio de cada pocillo y se analizaron mediante LC-MS para determinar las concentraciones de 2-HG. La placa de células se colocó de nuevo en la incubadora durante otras 24 horas. A las 72 horas posteriores a la adición del compuesto, se descongelaron y mezclaron 10 ml/placa de reactivo Promega Cell Titer Glo. Se eliminó la placa de células de la incubadora y se dejó equilibrar a temperatura ambiente. Luego se agregaron 100 µl de reactivo Promega Cell Titer Glo a cada pocillo del medio. Luego se colocó la placa de células en un agitador orbital durante 10 minutos y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se leyó la placa para determinar la luminiscencia con un tiempo de integración de 500 ms.

La IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG (concentración del compuesto de prueba para reducir la producción de 2HG en un 50 % en comparación con el control) en estas dos líneas celulares para diversos compuestos se presenta en las Tablas 5A (células HT1080) y 5B (células U87MG) a continuación. Como se utiliza en las Tablas 5A y 5B, "A" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG ≤ 0,25 µM; "B" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG entre 0,25 µM y 1 µM; "C" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG entre 1 µM y 5 µM; "D" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG entre ≥ 5 µM.

ES 2 704 862 T3

Tabla 5A. Inhibición de la producción de 2-HG en células HT1080

Comp. n.º	HTH1080, IC50
134	B
160	A
162	A
165	B
166	B
167	B
171	B
172	B
173	A
175	B
176	C
IV	B
184	B
215	B
216	C
217	A
218	B
219	C
220	C
221	C
222	B
223	B
224	B
225	C
226	C
227	A
228	B
229	B

Comp. n.º	HT1080, IC50
185	A
190	C
191	C
192	C
193	B
194	B
195	B
196	B
197	B
198	A
199	C
200	C
201	C
253	A
254	C
255	A
256	B
257	B
258	B
259	B
260	A
261	B
262	C
263	A
264	B
265	A
266	D
267	B

Comp. n.º	HT1080, IC50
202	A
203	A
204	C
205	C
206	C
207	C
208	C
209	A
210	C
211	C
212	A
213	B
214	D
292	C
293	B
294	C
295	C
296	C
297	B
298	B
299	C
300	C
301	A
302	A
303	A
304	D
305	B
306	B

ES 2 704 862 T3

Comp. n.º	HTH1080, IC50
230	C
231	C
232	C
233	B
234	C
235	C
236	D
237	B
238	B
239	B
240	B
241	C
242	C
243	B
244	B
245	B
246	C
247	A
248	C
249	B
250	C
251	B
252	C
332	B
333	A
334	A
335	B
336	B

Comp. n.º	HT1080, IC50
268	C
269	C
270	C
271	A
272	A
273	B
274	C
275	A
276	A
278	A
279	C
280	C
281	A
282	B
283	B
284	B
285	D
286	B
287	A
288	B
289	A
290	A
291	A
346	B
347	C
351	A
354	B
356	A

Comp. n.º	HT1080, IC50
307	B
308	C
309	B
310	B
311	A
312	C
313	A
314	A
315	C
316	A
317	B
318	B
319	C
320	B
321	A
322	A
324	C
325	C
326	B
327	C
328	C
330	B
331	A
373	B
374	C
377	D
378	B
379	B

ES 2 704 862 T3

Comp. n.º	HTH1080, IC50
338	B
339	C
340	C
341	A
342	B
344	B
345	C

Comp. n.º	HT1080, IC50
357	B
359	B
361	A
363	C
366	B
367	D
370	C

Comp. n.º	HT1080, IC50
380	C
381	A
387	C
389	C
393	D

Tabla 5B. Inhibición de la producción de 2-HG en células U87MG

Comp. n.º	U87MG, IC50
126	A
134	C
135	B
154	C
158	B
160	B
161	B
162	B
163	D
165	A
166	C
167	B
170	C
171	C
172	C
173	A
174	C
175	C
176	A

Comp. n.º	U87MG, IC50
180	C
181	C
182	C
183	C
184	B
185	B
186	B
187	C
188	B
189	D
190	C
191	C
192	C
193	C
195	C
197	B
198	B
199	C
200	C

Comp. n.º	U87MG, IC50
204	B
205	C
206	C
208	C
209	B
210	C
211	C
212	A
213	B
215	B
216	B
217	A
218	B
219	C
220	C
221	C
222	C
223	A
224	B

ES 2 704 862 T3

Comp. n.º	U87MG, IC50
177	C
178	B
179	C
228	B
229	C
230	C
231	A
232	A
233	C
236	C
237	C
238	C
239	A
240	C
241	B
243	B
244	C
245	C
246	B
247	B
248	C
249	B
250	C
251	B
252	B
253	B
254	C
255	B

Comp. n.º	U87MG, IC50
201	C
202	B
203	A
269	C
270	C
271	B
272	A
273	B
274	C
275	B
276	A
278	A
279	D
280	C
281	B
282	D
283	B
284	C
286	A
287	A
288	C
289	A
290	B
291	B
292	C
293	A
294	B
295	A

Comp. n.º	U87MG, IC50
225	A
226	A
227	A
309	C
310	C
311	A
312	A
313	A
314	A
315	A
316	B
317	C
318	B
319	C
320	B
321	A
322	A
324	B
325	C
326	A
327	A
328	C
330	A
331	A
332	C
333	C
334	A
335	C

ES 2 704 862 T3

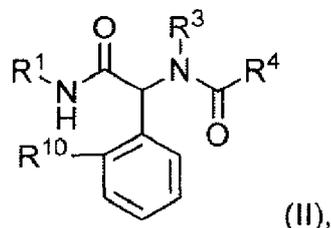
Comp. n.º	U87MG, IC50
256	C
257	B
258	B
259	B
260	B
261	C
262	C
263	B
264	B
265	B
266	D
267	C
268	A
356	A
357	B
359	A
361	A
363	B
366	B

Comp. n.º	U87MG, IC50
296	A
297	A
298	C
299	B
300	A
301	A
302	B
303	B
304	B
305	B
306	A
307	B
308	A
370	B
373	B
374	C
378	B
379	B
380	A

Comp. n.º	U87MG, IC50
336	B
338	C
339	C
340	B
341	A
342	B
344	A
345	C
346	B
347	C
350	C
351	A
354	B
381	A
386	A
387	D
388	D
389	C
390	D

REIVINDICACIONES

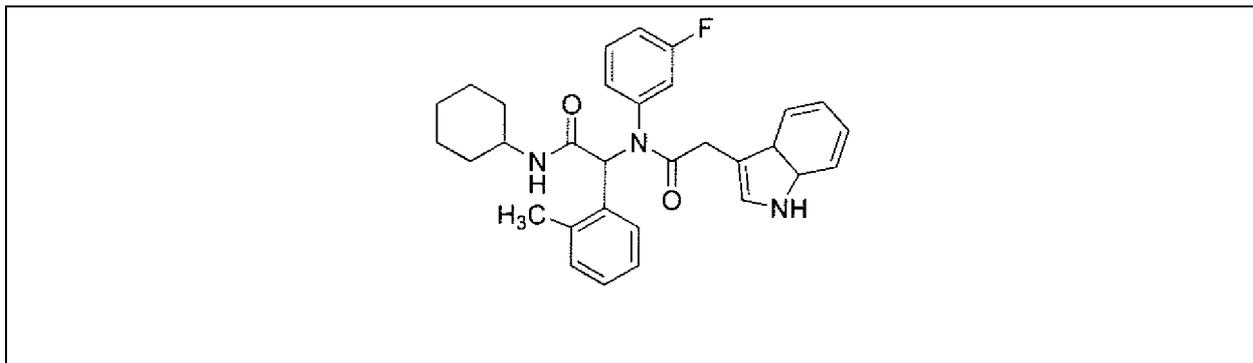
1. Un compuesto de fórmula II:

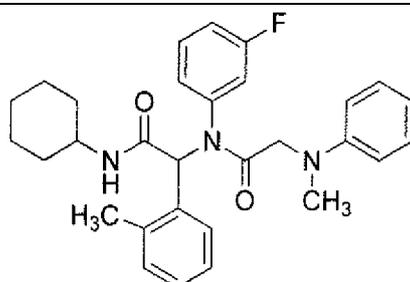
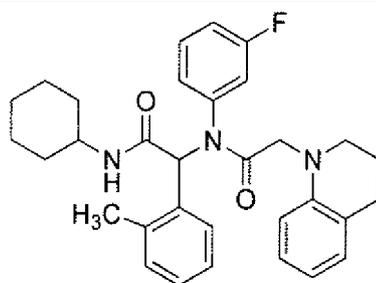
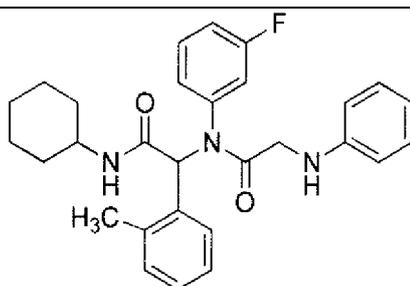
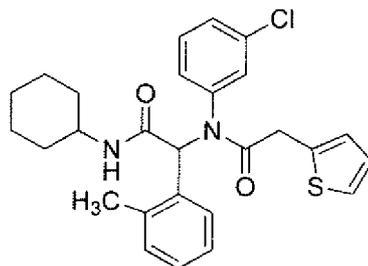
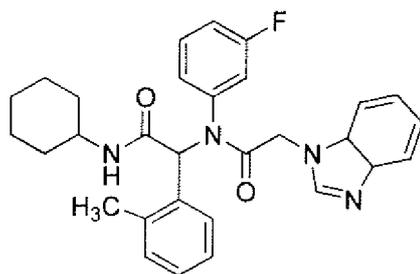


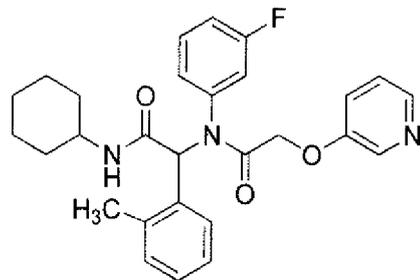
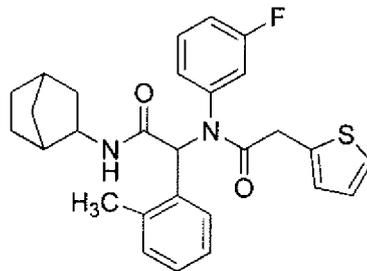
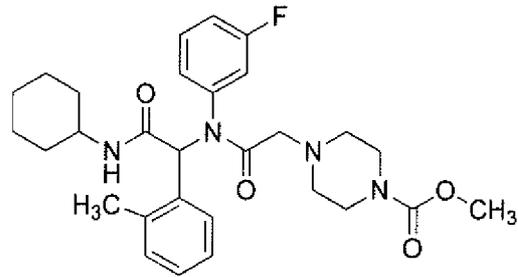
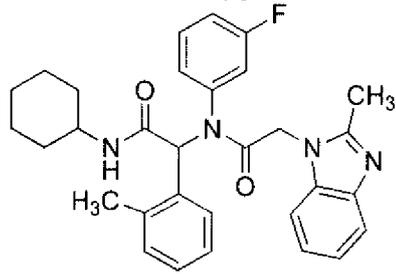
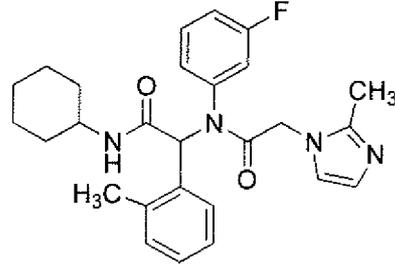
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

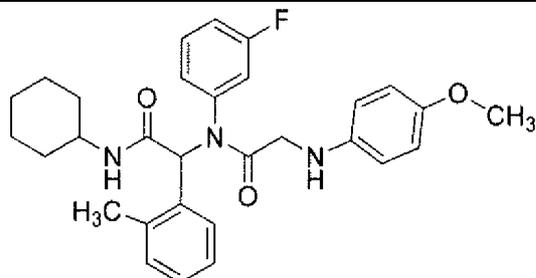
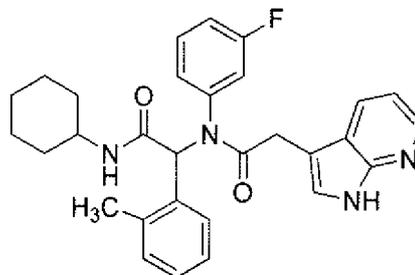
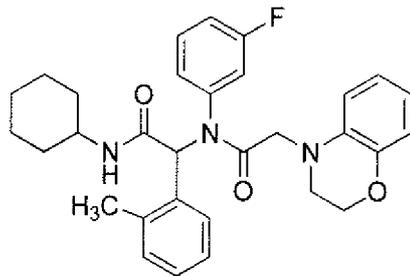
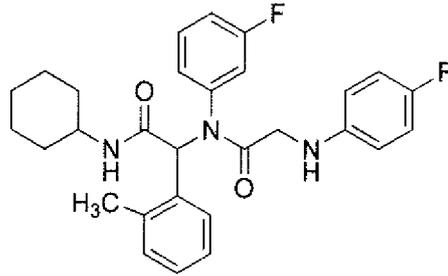
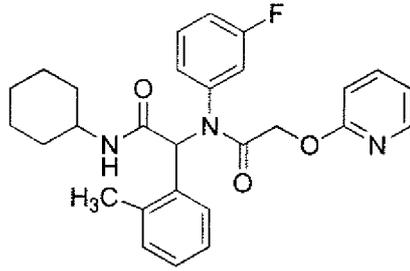
- 5 R¹ se selecciona entre ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, 3,3-difluorociclobutilo, 4,4-difluorociclohexilo y biciclo[2.2.1]heptanilo;
 R³ se selecciona entre 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo y tien-2-ilmetilo;
 R⁴ se selecciona entre 1-(metilmetoxicarbonilamino)etilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1-etoxicarbonilpiperidin-2-ilo, 1-etoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilmetilo, 1H-indazol-3-ilmetilo, indolin-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-5-ilmetilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilmetilo, 1-metoxicarbonilpiperidin-2-ilo, 1-metoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilaminometilo, 2-imino-4-fluoropiridin-1-ilmetilo, 2-metoxifenilaminometilo, 2-metil-1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 2-metilimidazol-1-ilmetilo, 2-trifluorometil-1H-imidazol-1-ilo, 3-cianofenilaminometilo, 3-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 3-metoxifenilaminometilo, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilaminometilo, 4-(dimetilaminocarbonilo)fenilmetilo, 4,5-dicloroimidazol-1-ilmetilo, 4-cianofenilaminometilo, 4-fluorofenilaminometilo, 4-fluoropiridin-2-ilaminometilo, 4-hidroxifenilmetilo, 4-metoxicarbonilmorfolin-3-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metoxifenilaminometilo, 4-metilcarboniloxifenilmetilo, 5-fluoropiridin-2-aminometilo, 5-fluoropiridin-2-oximetilo, 6-fluoropiridin-3-ilaminometilo, benzomorfolin-4-ilmetilo, metoxicarbonilaminometilo, metilmetoxicarbonilaminometilo, metilfenilaminometilo, fenilaminometilo, piridin-2-oximetilo, piridin-2-ilaminometilo, piridin-2-iloximetilo, piridin-3-oximetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo y tien-2-ilmetilo; y R¹⁰ se selecciona entre metilo, hidrógeno, flúor, cloro y bromo, donde: cuando R¹ es ciclopentilo o ciclohexilo y R³ es tien-2-ilmetilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo, 1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo; cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo o 3-clorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo; cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es metilo y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo; cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es fluoro y R³ es 3-metilfenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo; cuando R¹ es ciclopentilo, R¹⁰ es fluoro y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo; cuando R¹ es ciclohexilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-metilfenilo o 3-clorofenilo, entonces R⁴ es distinto de tien-2-ilmetilo; y cuando R¹ es ciclohexilo, R¹⁰ es hidrógeno y R³ es 3-fluorofenilo, entonces R⁴ es distinto de 1H-benzotriazol-1-ilmetilo.
- 20
- 25
- 30
- 35 El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es 3-fluorofenilo.

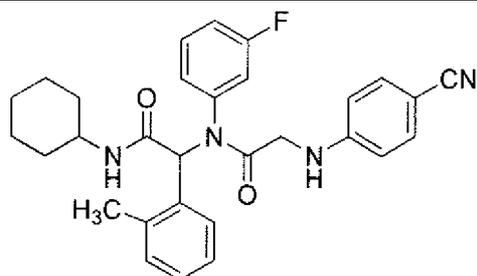
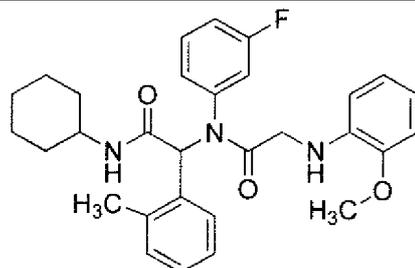
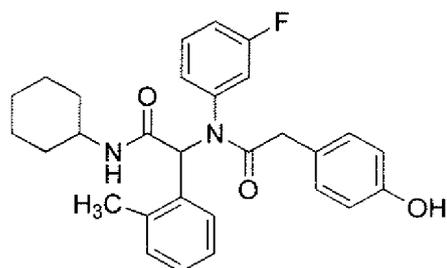
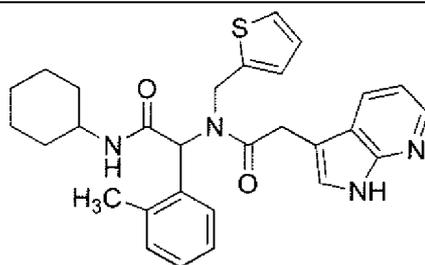
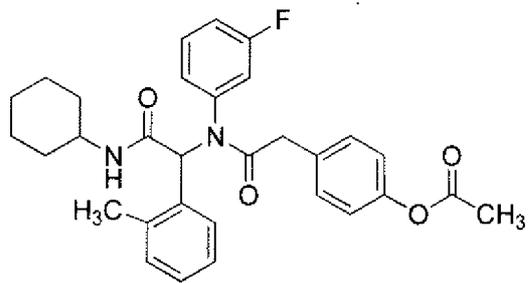
3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre:

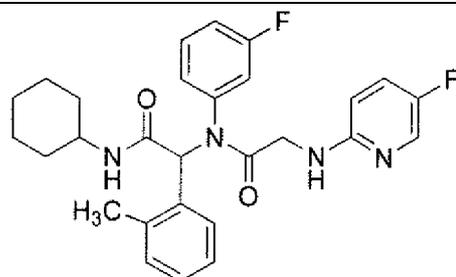
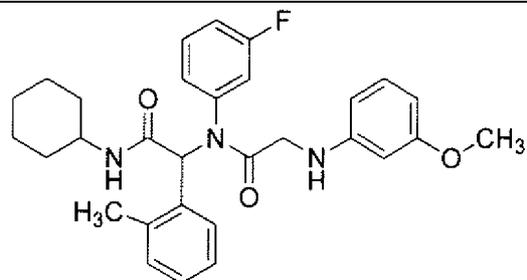
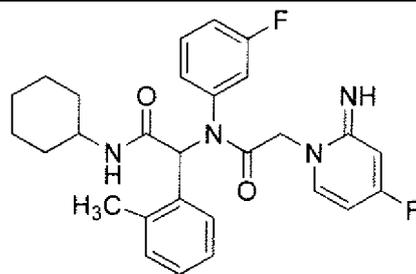
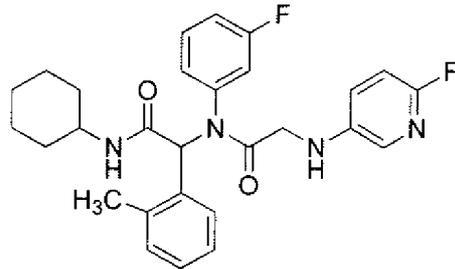
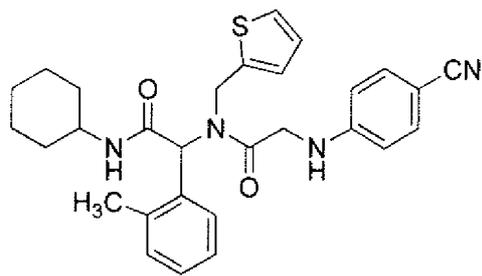


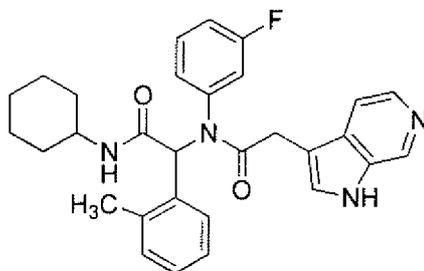
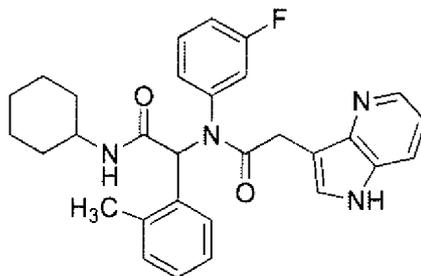
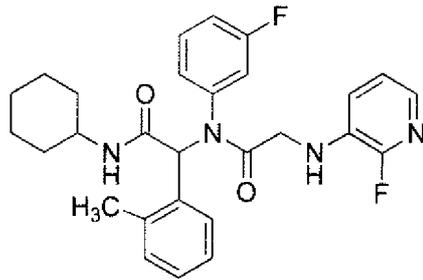
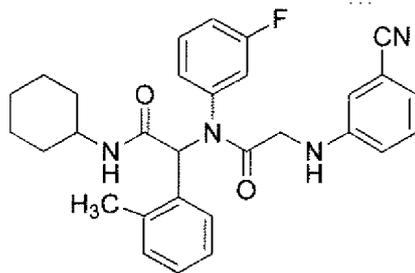
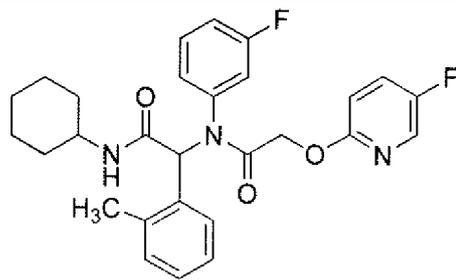


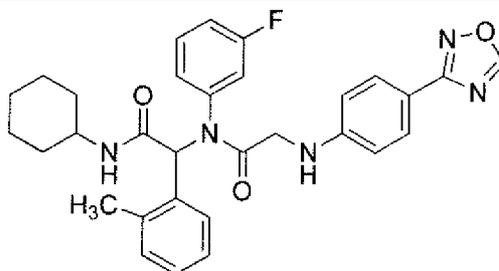
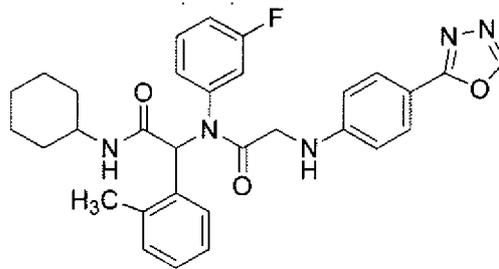
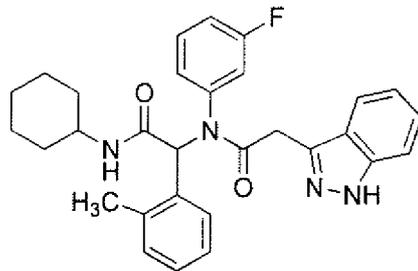
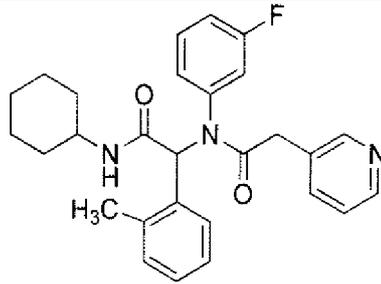
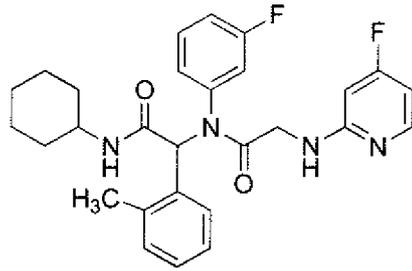


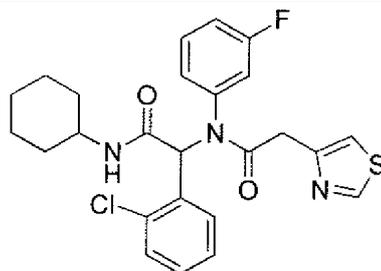
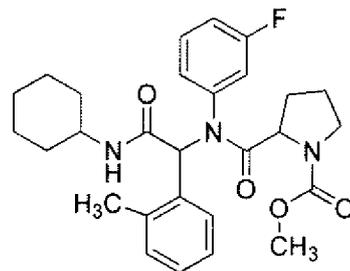
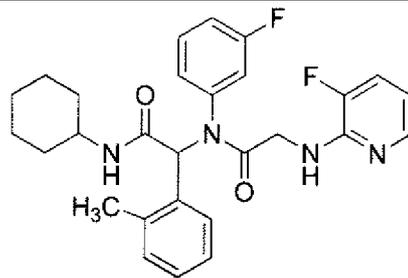
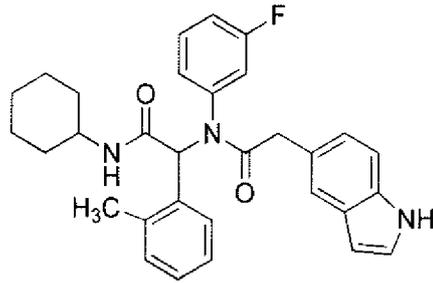
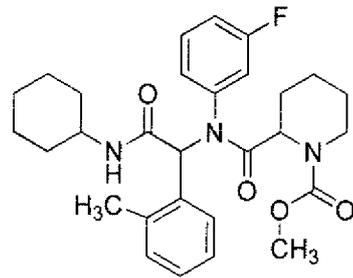


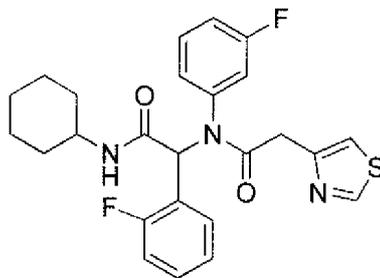
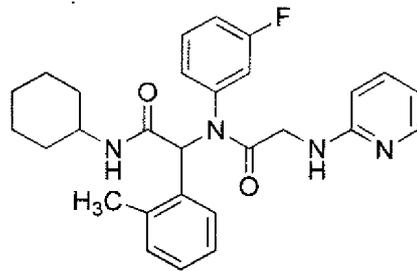
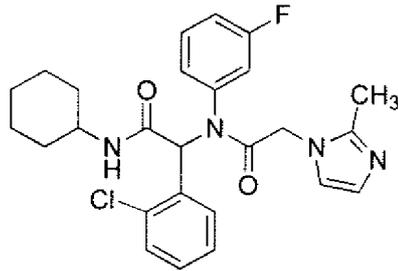
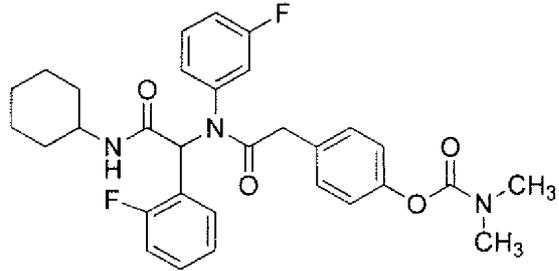
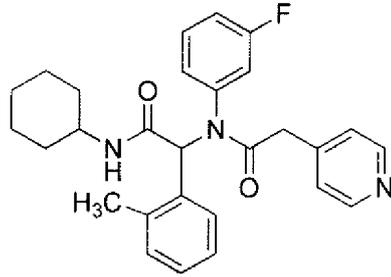


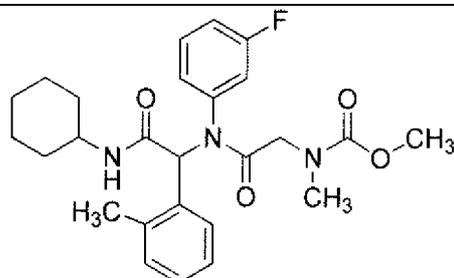
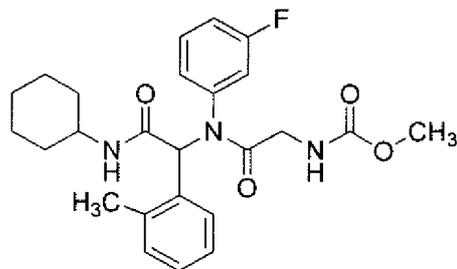
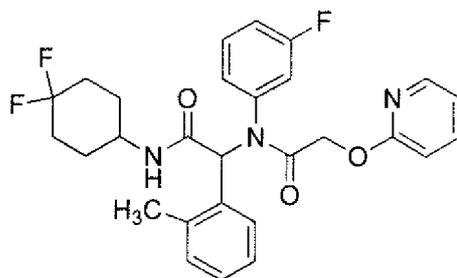
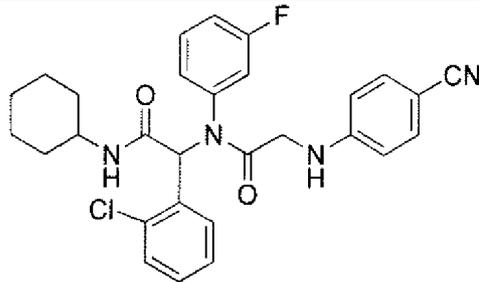
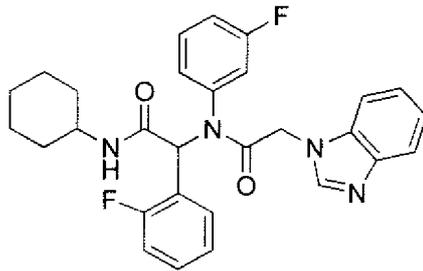


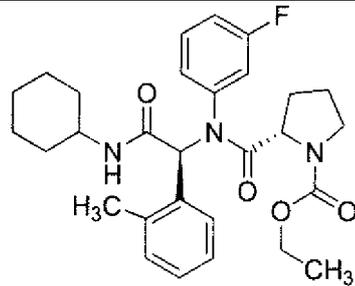
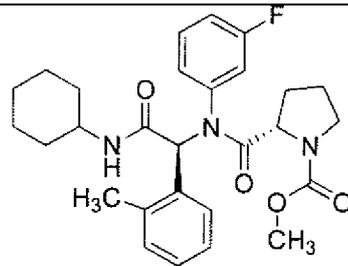
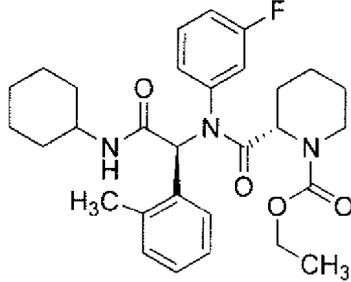
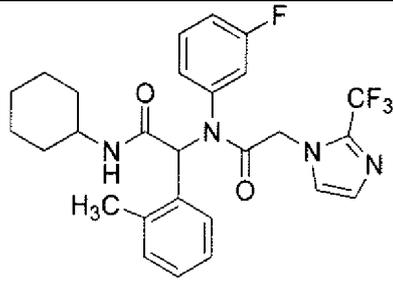


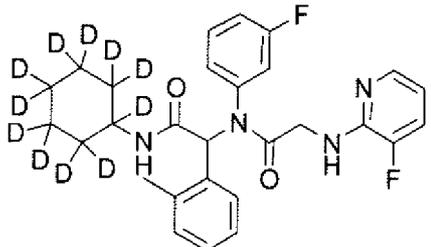
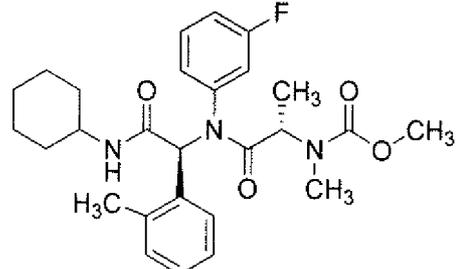
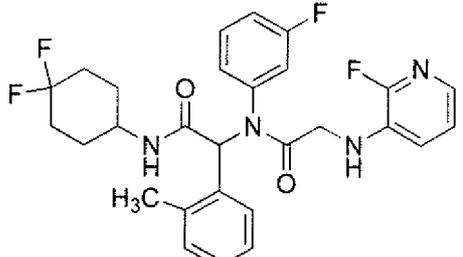
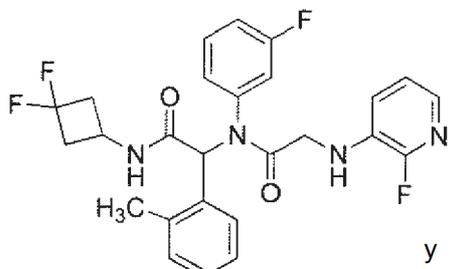
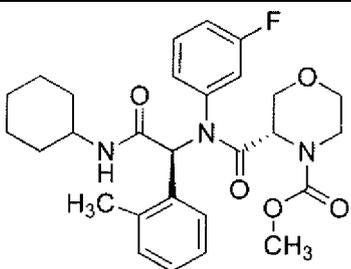













 <p style="text-align: right;">y</p>


4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar un cáncer que tiene una mutación R132X IDH1, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, en el que el compuesto es un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 4, en el que la mutación R132X IDH1 es una mutación R132H IDH1.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 4, en el que la mutación R132X IDH1 es una mutación R132C IDH1.
7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 4, en el que una muestra de un sujeto se evalúa *in vitro* para determinar la presencia de un nivel elevado de 2HG.
- 5 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 4, en el que la eficacia del tratamiento del cáncer comprende controlar *in vitro* el nivel de 2HG en una muestra de un sujeto durante el tratamiento.
9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 4, en el que la eficacia del tratamiento del cáncer comprende controlar *in vitro* el nivel de 2HG en una muestra de un sujeto después de la finalización del tratamiento.
- 10
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.