

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 729**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2015 PCT/US2015/012597**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15112806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015 E 15740510 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3097107**

54 Título: **Macrociclos de diarilo como moduladores de proteínas cinasas**

30 Prioridad:

24.01.2014 US 201461931506 P

11.09.2014 US 201462049326 P

22.01.2015 US 201562106301 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2019

73 Titular/es:

TURNING POINT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
10628 Science Center Drive, Ste. 225
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

CUI, JINGRONG JEAN;
LI, YISHAN;
ROGERS, EVAN W. y
ZHAI, DAYONG

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 735 729 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

Macrociclos de diarilo como moduladores de proteínas cinasas

La presente invención se refiere a ciertos derivados macrocíclicos de diarilo, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en procedimientos para tratar el cáncer, el dolor, las enfermedades neurológicas, las enfermedades autoinmunitarias y la inflamación.

Las proteínas cinasas son reguladores clave para el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celulares. Las alteraciones genéticas y epigenéticas se acumulan en las células cancerosas, lo que da lugar a una activación anómala de las vías de transducción de señales que conducen los procesos malignos. Manning, G. et al., *Science* 2002, 298, 1912-1934. La inhibición farmacológica de estas vías de señalización presenta oportunidades de intervención prometedoras para tratamientos dirigidos contra el cáncer. Sawyers, C., *Nature* 2004, 432, 294-297.

MET, junto con RON, pertenece a una subfamilia única de tirosina cinasas receptoras, y se produce principalmente en células de origen epitelial o endotelial. Park, M. et al., *Cell* 1986, 45, 895-904. El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF), es el único ligando natural conocido de alta afinidad de MET, y se expresa principalmente en células de origen mesenquimal. Bottaro, D. P. et al., *Science* 1991, 251, 802-804. La señalización de HGF/MET controla los procesos de proliferación, supervivencia y migración de células dependientes de MET que son críticos para el crecimiento invasivo durante el desarrollo embrionario y la regeneración de órganos postnatal, y están totalmente activos en adultos solo para procesos de cicatrización y regeneración de tejidos. Trusolino, L. et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2010, 11, 834-848. El eje HGF/MET está frecuentemente regulado por incremento en muchos cánceres a través de la activación de mutaciones, la amplificación de genes, la señalización paracrina aberrante o la producción de ligandos autocrinos, y está estrechamente vinculado con la oncogénesis, el crecimiento invasivo y la metástasis. Gherardi, E. et al., *Nature Rev. Cancer* 2012, 12, 89-103. Además, la activación de la señalización de HGF/MET está emergiendo como un mecanismo importante en la resistencia a los tratamientos con inhibidores de EGFR y BRAF a través de la amplificación de MET y/o la regulación por incremento del HGF estromal. Engelman, J. A. et al., *Science* 2007, 316, 1039-1043; Wilson, T.R. et al., *Nature* 2012, 487, 505-509. Debido a la función de la señalización aberrante de HGF/MET en la oncogénesis humana, la invasión/metástasis y la resistencia, la inhibición de las vías de señalización de HGF/MET tiene un gran potencial en el tratamiento del cáncer.

ALK, junto con la tirosina cinasa leucocitaria (LTK), se agrupa dentro de la superfamilia de receptores de insulina (IR) de las tirosina cinasas receptoras. La ALK se expresa principalmente en los sistemas nerviosos central y periférico, lo que sugiere una función potencial en el desarrollo normal y la función del sistema nervioso. Pulford, K. et al., *Cell Mol. Life Sci.* 2004, 61, 2939. La ALK se descubrió por primera vez como una proteína de fusión, NPM (nucleofosmina)-ALK, codificada por un gen de fusión que surge de la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35) en líneas celulares de linfoma anaplásico de células grandes (LACG). Morris, S.W. et al., *Science* 1994, 263, 1281. Se han descubierto más de veinte socios distintos de traslocación ALK en muchos cánceres, incluyendo LACG (60-90 % de incidencia), tumores inflamatorios miofibroblásticos (TIM, 50-60 %), carcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM, 3-7 %), cánceres colorrectales (CCR, 0-2,4 %), cánceres de mama (0-2,4 %) y otros carcinomas. Grande, E. et al., *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 569-579. Las proteínas de fusión ALK están localizadas en el citoplasma, y los socios de fusión con ALK desempeñan una función en la dimerización u oligomerización de las proteínas de fusión a través de una interacción espiral-espiral para generar la activación constitutiva de la función cinasa de ALK. Bischof, D. et al., *Mol. Cell Biol.*, 1997, 17, 2312-2325. *EML4-ALK*, que comprende porciones del gen similar a la proteína 4 asociada a microtúbulos de equinodermo (*EML4*) y el gen *ALK*, se descubrió por primera vez en el CPNM, es altamente oncogénico y se demostró que causa adenocarcinoma pulmonar en ratones transgénicos. Soda, M. et al., *Nature* 2007, 448, 561-566. Mutaciones oncogénicas puntuales de ALK en casos familiares y esporádicos de neuroblastoma. Mossé, Y. P. et al., *Nature* 2008, 455, 930-935. La ALK es una diana molecular atractiva para la intervención terapéutica del cáncer debido a las importantes funciones en los tumores hematopoyéticos, sólidos y mesenquimales. Grande, *supra*.

Las tirosina cinasas receptoras relacionadas con la tropomiosina (Trk) son el receptor de alta afinidad para las neurotrofinas (NT), una familia de proteínas del factor de crecimiento nervioso (FCN). Los miembros de la familia Trk están altamente expresados en células de origen neural. La activación de Trk (TrkA, TrkB y TrkC) por sus neurotrofinas preferentes (FCN para TrkA, factor neurotrófico derivado del cerebro [FCDC] y NT4/5 para TrkB, y NT3 para TrkC) media en la supervivencia y diferenciación de las neuronas durante el desarrollo. La vía de señalización NT/Trk funciona como un sistema endógeno que protege a las neuronas después de agresiones bioquímicas, isquemia transitoria o lesión física. Thiele, C. J. et al., *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 5962-5967. Sin embargo, Trk se clonó originalmente como un oncogén fusionado con el gen de la tropomiosina en el dominio extracelular. Las mutaciones activadoras causadas por reordenamientos cromosómicos o mutaciones en NTRK1 (TrkA) se han identificado en el carcinoma de tiroides papilar y medular, y recientemente en el carcinoma de pulmón no microcítico. Pierotti, M. A. et al., *Cancer Lett.* 2006, 232, 90-98; Vaishnavi, A. et al., *Nat. Med.* 2013, 19, 1469-1472. Debido a la importante función desempeñada por las Trk en la sensación de dolor, así como en el crecimiento de las células tumorales y en la señalización de supervivencia, los inhibidores de las cinasas receptoras Trk pueden proporcionar beneficios como tratamientos para el dolor y el cáncer.

La tirosina cinasa receptora AXL pertenece a la familia de proteínas TAM y se detectó originalmente en pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC) como un gen transformador no identificado. Verma, A. et al., *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 1763-1773. El ligando principal para los receptores TAM es la proteína 6 específica para la detención del crecimiento (Gas6). El AXL se expresa de forma ubicua y se ha detectado en una amplia variedad de órganos y células, incluyendo el hipocampo y el cerebelo, monocitos, macrófagos, plaquetas, células endoteliales (CE), corazón, músculo esquelético, hígado, riñón y testículos. Se ha informado de la regulación por incremento de Gas6/AXL en muchos cánceres humanos, incluyendo el cáncer de colon, esófago, tiroides, mama, pulmón, hígado y el astrocitoma-glioblastoma. *Id.* Se ha observado un incremento de la activación de AXL en modelos de cáncer de pulmón con mutación en EGFR *in vitro* e *in vivo* con resistencia adquirida a erlotinib en ausencia de alteración de EGFR T790M o activación de MET. Zhang, Z. et al., *Nat. Genet.* 2012, 44, 852-860. La inhibición genética o farmacológica de AXL restauró la sensibilidad al erlotinib en estos modelos de tumores. Se encontró un incremento de la expresión de AXL y, en algunos casos, de su ligando Gas6 en los cánceres de pulmón con mutación en EGFR obtenidos de individuos con resistencia adquirida a los inhibidores de tirosina cinasa. *Id.* Por lo tanto, AXL es una diana terapéutica prometedora para los pacientes con cáncer de pulmón con mutación en EGFR que adquirieron resistencia a los inhibidores de EGFR.

Crizotinib (PF-02341066) es un fármaco de tirosina cinasa dirigido a MET/ALK/ROS1/ROS con actividad moderada contra TRK y AXL. Cui, J. J. et al., *J. Med. Chem.* 2011, 54, 6342-6363. Fue aprobado para tratar a ciertos pacientes con CPNM en fase tardía (localmente avanzado o metastásico) que expresa el gen de fusión ALK anómalo identificado por una prueba diagnóstica complementaria (kit de sonda Vysis ALK Break Apart FISH). De forma similar a imatinib y a otros fármacos inhibidores de cinasa, la resistencia se desarrolla invariablemente después de un cierto tiempo de tratamiento con crizotinib. Los mecanismos de resistencia incluyen la amplificación génica de ALK, mutaciones secundarias de ALK y activación aberrante de otras cinasas, incluyendo KIT y EGFR. Katayama, R. et al., *Sci. Transl. Med.* 2012, 4, 120ra17. En base al éxito clínico de los inhibidores de ABL de segunda generación para el tratamiento de la resistencia a imatinib en pacientes con LMC, está surgiendo una segunda generación de inhibidores de ALK. Estos fármacos se dirigen al tratamiento del paciente con CPNM resistente o insensible a crizotinib con inhibición más potente contra proteínas ALK tanto naturales como mutantes. Gridelli, C. et al., *Cancer Treat Rev.* 2014, 40, 300-306.

Mediante la modulación de múltiples dianas del grupo de las tirosina cinasas estructuralmente relacionadas MET, ALK, AXL y TRK, los compuestos descritos en el presente documento abordan la resistencia al crizotinib, la resistencia al fármaco inhibidor de EGFR y otras indicaciones primarias con señalización celular anómala debido a mutaciones en MET, ALK, AXL y/o TRK y a amplificación génica. Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de MET, ALK naturales y mutantes, AXL y TRK y serán útiles en el tratamiento de pacientes con cáncer con señalización anómala de uno o más de MET, ALK, AXL o TRK.

La familia de cinasas Janus (JAK) incluye JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, y son tirosina cinasas citoplásmicas requeridas para la señalización fisiológica de citocinas y factores de crecimiento. Quintas-Cardama, A. et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10(2), 127-40; Pesu, M. et al., *Immunol. Rev.* 2008, 223, 132-142; Murray, P.J., *J. Immunol.* 2007, 178(5), 2623-2329. Las JAK se activan mediante la oligomerización inducida por ligando, lo que da como resultado la activación de la vía de señalización transcripcional posterior denominada STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción). Las STAT fosforiladas dimerizan y translocan en el núcleo para dirigir la expresión de genes específicos implicados en proliferación, apoptosis, diferenciación, que son esenciales para la hematopoyesis, la inflamación y la respuesta inmunitaria. Murray, *supra*.

Los estudios en ratones "knockout" han implicado las funciones principales de la señalización JAK-STAT con cierta superposición entre ellos. JAK1 desempeña un papel crítico en la señalización de diversas citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-4, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Muller, M. et al., *Nature* 1993, 366(6451), 129-135. JAK2 actúa en la señalización de factores de crecimiento hematopoyéticos tales como Epo, IL-3, IL-5, GM-CSF, hormona de crecimiento trombotopoyetina y señalización mediada por prolactina. Neubauer, H. et al., *Cell* 1998 93(3), 397-409. JAK3 desempeña un papel en la mediación de las respuestas inmunitarias, y TYK2 se asocia con JAK2 o JAK3 para transducir la señalización de citocinas, tales como la IL-12. Nosaka, T. et al., *Science* 1995, 270(5237), 800-802; Vainchenker, W. et al., *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2008, 19(4), 385-393.

La regulación aberrante de las vías JAK/STAT ha estado implicada en múltiples enfermedades patológicas humanas, incluyendo el cáncer (JAK2) y la artritis reumatoide (JAK1, JAK3). Se ha descubierto una mutación de ganancia de función de JAK2 (JAK2V617F) con alta frecuencia en pacientes con MPN. Levine, R.L. et al., *Cancer Cell* 2005, 7(4), 387-397; Kralovics, R. et al., *N. Engl. J. Med.* 2005, 253(17), 1779-1790; James, C. et al., *Nature* 2005, 434(7037), 1144-1148; Baxter, E.J. et al. *Lancet* 2005, 365(9464), 1054-1061. La mutación en el dominio de pseudocinasa JH2 de JAK2 da lugar a la actividad cinasa constitutiva. Las células que contienen la mutación JAK2V617F adquieren una capacidad de crecimiento independiente de citocinas y, a menudo, se convierten en tumores, lo que proporciona una sólida base racional para el desarrollo de inhibidores de JAK como tratamiento dirigido.

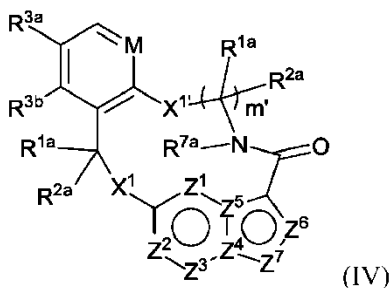
Múltiples inhibidores de JAK en un ensayo clínico mostraron un beneficio significativo en la esplenomegalia y en los síntomas inespecíficos relacionados con la enfermedad en los pacientes con mielofibrosis, incluyendo el primer

inhibidor de JAK2 aprobado por la FDA, ruxolitinib, en 2011. Quintas-Cardama, *supra*; Sonbol, M.B. et al., *Ther. Adv. Hematol.* 2013, 4(1), 15-35; LaFave, L.M. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33(11), 574-582. Los datos clínicos recopilados recientemente relacionados con el tratamiento con ruxolitinib indicaron que los inhibidores de JAK funcionan tanto en casos de JAK2 natural como en casos de JAK2 mutados. Verstovsek, S. et al., *N. Engl. J. Med.* 2012, 366(9), 799-807; Quintas-Cardama, A. et al., *Blood* 2010, 115(15), 3109-3117. El descubrimiento de inhibidores selectivos de JAK2 vs. JAK1/3 sigue siendo un desafío sin resolver. Además, la hiperactivación de JAK2/transductores de señal y activadores de la transcripción 3 (JAK2/STAT3) es responsable de la diferenciación anómala de células dendríticas que da lugar a la diferenciación anómala de células dendríticas y a la acumulación de células mieloides inmunosupresoras en el cáncer (Nefedova, Y. et al., *Cancer Res* 2005; 65(20): 9525-35). En los tumores senescentes Pten-null, la activación de la vía JAK2/STAT3 establece un microambiente tumoral inmunosupresor que contribuye al crecimiento del tumor y la quimiorresistencia (Toso, A. et al., *Cell Reports* 2014, 9, 75-89). Por lo tanto, la inhibición farmacológica de la vía JAK2/STAT3 puede ser una nueva estrategia terapéutica importante para potenciar la actividad antitumoral por medio de la regulación de la inmunidad antitumoral.

La cinasa ROS1 es una tirosina cinasa receptora con un ligando desconocido. Las funciones normales de la cinasa ROS1 humana no se han comprendido completamente. Sin embargo, se ha informado de que la cinasa ROS1 sufre reordenamientos genéticos para crear proteínas de fusión constitutivamente activas en una variedad de cánceres humanos incluyendo glioblastoma, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), colangiocarcinoma, cáncer de ovario, adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal, tumor miofibroblástico inflamatorio, angiosarcoma y hemangiendotelio epitelioide (Davies, K. D. et al., *Clin Cancer Res* 2013, 19 (15): 4040-4045). Dirigirse a proteínas de fusión ROS1 con crizotinib ha demostrado una eficacia clínica prometedora en pacientes con CPNM cuyos tumores son positivos para anomalías genéticas ROS1 (Shaw, A. T. et al., *N Engl J Med.* 2014, 371(21): 1963-1971). Se han observado mutaciones resistentes adquiridas en pacientes tratados con crizotinib (Awad, M. M. et al., *N Engl J Med.* 2013, 368(25): 2396-2401). Es urgente desarrollar la segunda generación de inhibidores de ROS1 para superar la resistencia a ROS1 de crizotinib.

Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de moléculas pequeñas de estas dianas de proteínas múltiples o tirosina cinasa con propiedades farmacéuticas deseables. Se han encontrado que ciertos compuestos macrocíclicos de diarilo en el contexto de la presente invención tienen este perfil de actividad ventajoso.

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente Fórmula (IV):



en la que

M es CH o N;

X¹ y X^{1'} son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^k)-;

cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a o -OR^a en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NHalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)NHalquilo C₁₋₄, -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, deuterio, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -CN, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico de R^k está independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} u $-OR^a$;

en la que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo;

cada $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ o Z^7 es independientemente N, NH o $C(R^x)$, en la que cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-NH$ (fenilo), $-NH$ (heteroarilo), $-CN$ o $-CF_3$, siempre que al menos uno de $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ o Z^7 sea N o NH; y

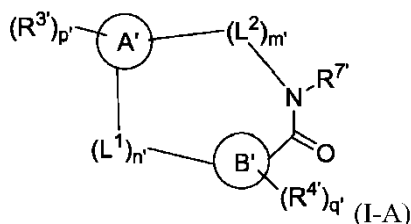
m' es 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, el dolor, las enfermedades neurológicas, las enfermedades autoinmunitarias o la inflamación en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

La presente memoria descriptiva divulga además un compuesto de la siguiente Fórmula (I-A) (la Fórmula (I-A) forma parte de la invención en la medida en que se superpone con la Fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1):



en la que

el Anillo A' y el Anillo B' son cada uno independientemente un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en el que uno del Anillo A' y el Anillo B' es un arilo o heteroarilo monocíclico y el otro es un heteroarilo bicíclico; y al menos uno del Anillo A' y el Anillo B' comprende al menos un elemento de anillo de nitrógeno;

cada L^1 y L^2 es independientemente $-C(R^1)(R^2)-$, $-O-$, $-N(R^k)-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$;

cada R^1 y R^2 son independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ o $-NO_2$, o R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el carbono o carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ o $-NO_2$;

cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$,

5 en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo y heteroarilo mono- o bicíclico está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)₀₋₂R^e, -OS(O)₀₋₂NR^eR^f, -S(O)₀₋₂R^e, -S(O)₀₋₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₀₋₂R^f, -NR^eS(O)₀₋₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -P(O)₀₋₂R^eR^f, -P(O)₀₋₂NR^eR^f, -P(O)₀₋₂OR^e, -CN y -NO₂; y

cada R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo;

R⁷ es H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo mono- o bicíclico;

10 en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -ORⁱ, -OC(O)Rⁱ, -OC(O)NRⁱR^j, -OS(O)₀₋₂Rⁱ, -OS(O)₀₋₂NRⁱR^j, -S(O)₀₋₂Rⁱ, -S(O)₀₋₂NRⁱR^j, -NRⁱR^j, -NRⁱC(O)R^j, -NRⁱC(O)NRⁱR^j, -NRⁱS(O)₀₋₂R^j, -NRⁱS(O)₀₋₂NRⁱR^j, -C(O)Rⁱ, -C(O)ORⁱ, -C(O)NRⁱR^j, -P(O)₀₋₂RⁱR^j, -P(O)₀₋₂NRⁱR^j, -P(O)₀₋₂ORⁱ, -CN y -NO₂;

15 en la que cada Rⁱ y R^j es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo mono- o bicíclico;

cada L¹ y L² es independientemente -C(R¹)(R²)-, -O-, -N(R^k)- o -S(O)₀₋₂;

20 en la que cada R¹ y R² son independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono- o bicíclico; o R¹ y R² tomados conjuntamente con el carbono o los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono- o bicíclico;

25 en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo en R¹, R² o R^k está independientemente no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)₀₋₂R^a, -OS(O)₀₋₂NR^aR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₀₋₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₀₋₂R^b, -NR^aS(O)₀₋₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -P(O)₀₋₂R^aR^b, -P(O)₀₋₂NR^aR^b, -P(O)₀₋₂OR^a, -CN y -NO₂;

30 en la que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo;

m' es 3, 4 o 5;

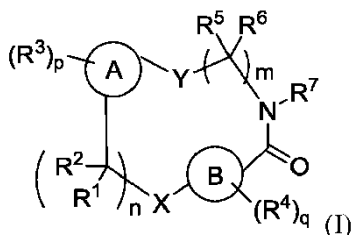
n' es 2, 3 o 4;

p' es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q' es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente memoria descriptiva divulga además una entidad química de la siguiente Fórmula (I) (la Fórmula (I) forma parte de la invención en la medida en que se superpone con la Fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1):



40 en la que

el Anillo A y el Anillo B son cada uno independientemente un anillo o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde uno del Anillo A y el Anillo B es monocíclico y el otro es bicíclico; y el Anillo comprende al menos un elemento de anillo de nitrógeno;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono- o bicíclico; o R¹ y R² tomados conjuntamente con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

5 en la que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)₀₋₂R^a, -OS(O)₀₋₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₀₋₂R^b, -NR^aS(O)₀₋₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -P(O)₀₋₂R^aR^b, -P(O)₀₋₂NR^aR^b, -P(O)₀₋₂OR^a, -CN y -NO₂;

10 en la que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo;

cada R³ y R⁴ es independientemente deuterio, halógeno, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)₀₋₂R^c, -OS(O)₀₋₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)₀₋₂R^d, -NR^cS(O)₀₋₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -P(O)₀₋₂R^cR^d, -P(O)₀₋₂NR^cR^d, -P(O)₀₋₂OR^c, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono- o bicíclico;

15 en la que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo y heteroarilo mono- o bicíclico está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)₀₋₂R^e, -OS(O)₀₋₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₀₋₂R^f, -NR^eS(O)₀₋₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -P(O)₀₋₂R^eR^f, -P(O)₀₋₂NR^eR^f, -P(O)₀₋₂OR^e, -CN y -NO₂; y

cada R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo;

25 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono- o bicíclico; o R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

30 en la que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^g, -OC(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -OS(O)₀₋₂R^g, -OS(O)₀₋₂NR^gR^h, -NR^gR^h, -NR^gC(O)R^h, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gS(O)₀₋₂R^h, -NR^gS(O)₀₋₂NR^gR^h, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -C(O)NR^gR^h, -P(O)₀₋₂R^gR^h, -P(O)₀₋₂NR^gR^h, -P(O)₀₋₂OR^g, -CN y -NO₂;

en la que cada R^g y R^h es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

35 R⁷ es H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

40 en la que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -ORⁱ, -OC(O)Rⁱ, -OC(O)NRⁱR^j, -OS(O)₀₋₂Rⁱ, -OS(O)₀₋₂NRⁱR^j, -NRⁱR^j, -NRⁱC(O)R^j, -NRⁱC(O)NRⁱR^j, -NRⁱS(O)₀₋₂R^j, -NRⁱS(O)₀₋₂NRⁱR^j, -C(O)Rⁱ, -C(O)ORⁱ, -C(O)NRⁱR^j, -P(O)₀₋₂RⁱR^j, -P(O)₀₋₂NRⁱR^j, -P(O)₀₋₂ORⁱ, -CN y -NO₂;

en la que cada Rⁱ y R^j es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

X e Y son cada uno independientemente -C(R^k)(R^k)-, -O- o -N(R^k)-;

45 en la que cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

m es 2, 3 o 4;

n es 1, 2 o 3;

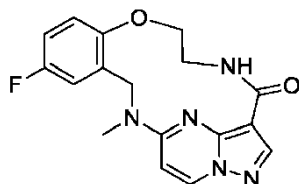
p es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

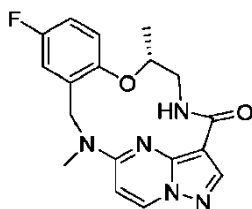
En determinados modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación. Los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) están de acuerdo con la invención en la medida en que se corresponden con la Fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1.

5 En determinados modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



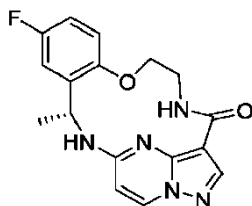
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinados modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



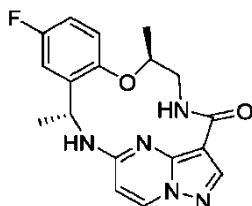
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinados modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



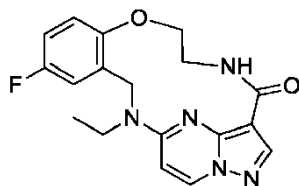
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinados modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



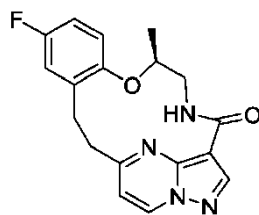
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinados modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



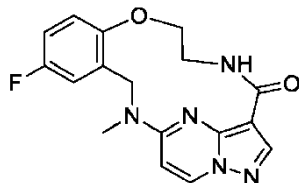
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En determinados modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula

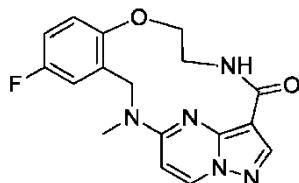


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

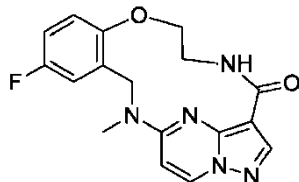
En otro aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de la base libre del compuesto de fórmula



- 5 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual a la Fig. XX. En algunos modos de realización, la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre del compuesto de fórmula

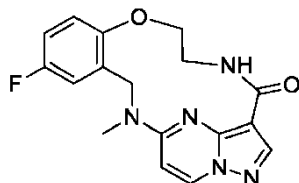


en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene un pico a un ángulo de difracción (2θ) de 21,94. En algunos modos de realización, la forma polimorfa 1 de la base libre del compuesto de fórmula



10

en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos a ángulos de difracción (2θ) de 21,94 y 23,96. En algunos modos de realización, la forma polimorfa 1 de la base libre del compuesto de fórmula



15

en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos a ángulos de difracción (2θ) de 21,94, 23,96 y 19,64.

20

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención también es un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la memoria descriptiva divulga un procedimiento para tratar el cáncer, el dolor, las enfermedades neurológicas, las enfermedades autoinmunitarias o la inflamación, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la memoria descriptiva divulga el uso de un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones médicas, y el uso de dichos compuestos y sales para el tratamiento de dichas enfermedades. y afecciones médicas.

5 Aún en otro aspecto, la memoria descriptiva divulga un procedimiento para inhibir proteínas o tirosina cinasas, que incluyen una o más de MET, ALK, ROS1, AXL, TRK y JAK, que comprende poner en contacto una célula que comprende una o más de dichas cinasas con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal del mismo, y/o con al menos una composición farmacéutica de la invención, en el que el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

10 Modos de realización, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo-tridecin-4(5H)-ona (Ejemplo 20).

15 La Fig. 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo-tridecin-4(5H)-ona (Ejemplo 20).

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como entiende comúnmente uno de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención.

20 Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. Se indica además que las reivindicaciones se pueden redactar para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva tal como "únicamente", "solamente" y similares en conexión con la indicación de elementos reivindicados, o el uso de una limitación "negativa".

25 Como se usa en el presente documento, los términos "incluyendo", "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto y no limitante.

30 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se ofrecen en el presente documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, ya sea que el término "aproximadamente" se use explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se podría inferir basado en la experiencia del experto en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Cuando un rendimiento se da como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se proporciona el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podría obtener en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

35 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como entiende comúnmente uno de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque en la práctica o ensayo de la presente invención se puede usar cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación se describen los procedimientos y/o materiales preferentes.

40 Excepto que se indique de otro modo, los procedimientos y técnicas de los presentes modos de realización se realizan en general de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Ver, por ejemplo, Loudon, Organic Chemistry, 4ª edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001.

45 La nomenclatura química para los compuestos descritos en el presente documento se ha derivado en general usando el ACD/Name 2014 (ACD/Labs) o ChemBioDraw Ultra 13,0 (Perkin Elmer) disponible comercialmente.

50 Se aprecia que ciertas características de la invención, que para mayor claridad se describen en el contexto de modos de realización separados, se pueden proporcionar también en combinación en un único modo de realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que por motivos de brevedad se describen en el contexto de un único modo de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de los modos de realización que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables están específicamente abarcadas por la presente invención y se divulgan

5 en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se hubieran divulgado individual y explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones abarcan compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y someter a prueba para la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en los modos de realización que describen dichas variables también se abarcan específicamente en la presente invención y se divulgan en el presente documento como si todas y cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos se hubieran divulgado individual y explícitamente en el presente documento.

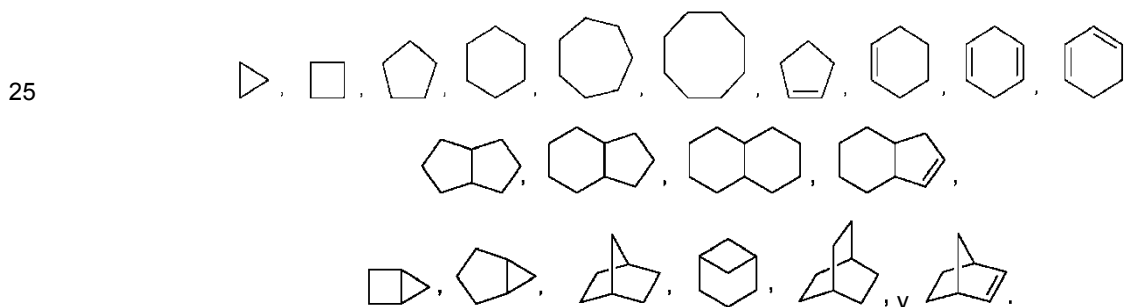
DEFINICIONES QUÍMICAS

10 El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que en vista del experto en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

15 El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena, y que tiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo (o vinilo), alilo y but-3-en-1-ilo. Incluidos dentro de este término están los isómeros cis y trans y mezclas de los mismos.

20 El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena, y que tiene uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquino incluyen acetilenilo ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo. Los carbociclos policíclicos incluyen sistemas policíclicos fusionados, con puentes y espiro. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:

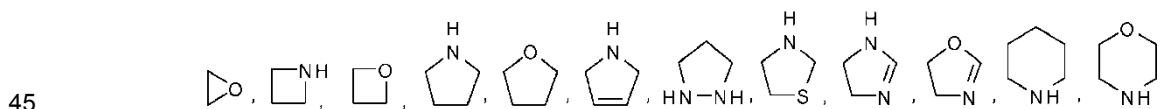


El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

30 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo con uno o más sustituyentes halo, o uno, dos o tres sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen $-CF_3$, $-(CH_2)F$, $-CHF_2$, $-CH_2Br$, $-CH_2CF_3$ y $-CH_2CH_2F$.

35 El término "arilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de anillos fusionados todo de carbono de 6 a 14 átomos de carbono (C_6-C_{14}) que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Arilo incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados todos de carbono de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, "arilo C_{6-10} "). Ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido como se describe anteriormente para el alquilo o puede estar no sustituido. Los grupos sustituyentes también incluyen aquellos descritos en otra parte en la presente divulgación en relación con arilo.

40 El término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico o policíclico que está saturada o parcialmente saturada y tiene de 3 a 12 átomos de anillo, con 1 a 5 de los átomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas fusionados, con puentes y espiro. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en elementos de anillo de carbono o azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:



Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras descritas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl e ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes [tal como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía de emisión monofotónica (SPECT)], incluyendo los ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

La nomenclatura "(ATOM)_{i,j}" con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, se refiere a modos de realización de la presente invención para los cuales todos y cada uno del número de átomos miembro, de i a j , incluyendo i y j , se realizan de forma independiente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a modos de realización que tienen un miembro de carbono (C_1), modos de realización que tienen dos miembros de carbono (C_2) y modos de realización que tienen tres miembros de carbono (C_3).

Cualquier disustituyente al que se hace referencia en el presente documento pretende englobar las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de dichas posibilidades. Por ejemplo, la referencia a un disustituyente -AB-, donde $A \neq B$, se refiere en el presente documento a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I) o (I-A), preferentemente de los compuestos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales, y procedimientos de uso de dichas sales.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado en el presente documento que no es tóxica, es biológicamente tolerable o, de otro modo, es biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Ver, en general, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de sujetos sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas. Un compuesto descrito en el presente documento puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, ambos tipos de grupos funcionales, o más de uno de cada tipo y, en consecuencia, reaccionar con un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartrato y mandelatos. Se encuentran listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Para un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) que contiene un nitrógeno básico, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidilo tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxi ácido tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como el ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como el ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o cualquier mezcla compatible de ácidos tales como

los que se dan como ejemplos en el presente documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel ordinario de conocimiento en esta tecnología.

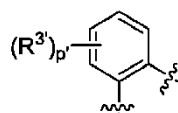
La memoria descriptiva también divulga profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o (I-A), y procedimientos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* por medio de un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco en el momento en que alcanza el pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) o (I-A)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y, de otro modo, biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La memoria descriptiva también divulga metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I) o (I-A), y usos de dichos metabolitos en los procedimientos divulgados en el presente documento. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Ver, por ejemplo, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

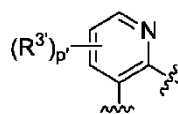
MODOS DE REALIZACIÓN REPRESENTATIVOS

En algunos modos de realización de Fórmula (I-A), el Anillo A' es arilo o heteroarilo monocíclico y el Anillo B' es heteroarilo bicíclico. En otros modos de realización, el Anillo A' es heteroarilo bicíclico y el Anillo B' es arilo o heteroarilo monocíclico. En algunos modos de realización, el Anillo A' es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros. En otros modos de realización, el Anillo B' es heteroarilo bicíclico que contiene 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno. En otros modos de realización, el Anillo A' es fenilo o piridilo.

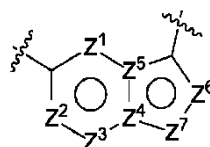
Todavía en otros modos de realización, el Anillo A' es fenilo. Todavía en otros modos de realización, el Anillo A' sustituido con $-(R^3)_p$, es



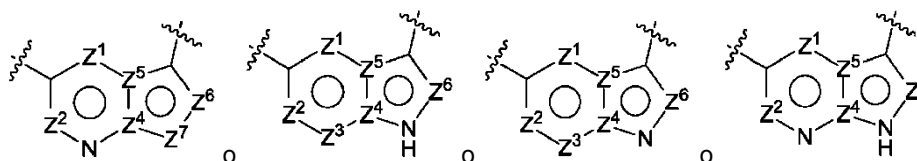
Todavía en otros modos de realización, el Anillo A' sustituido con $-(R^3)_p$, es



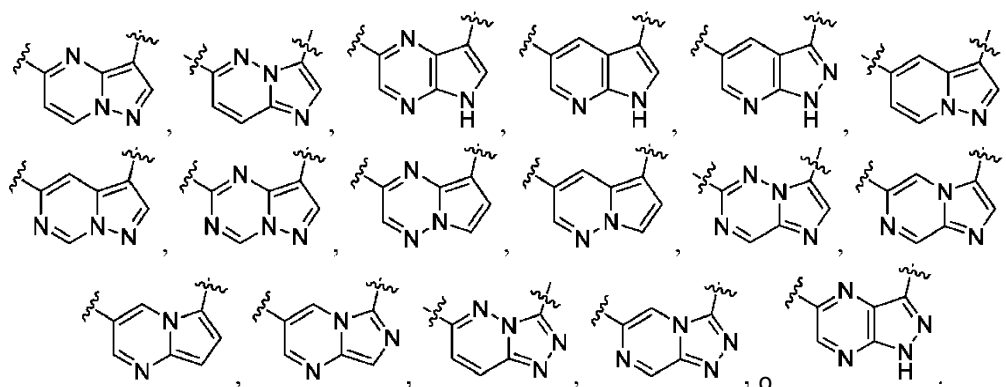
En algunos modos de realización, el Anillo B' es:



en el que Z^1-Z^7 se definen como se describe en el presente documento. Todavía en otros modos de realización, el Anillo B' es:

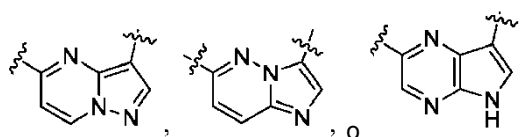


en los que Z^{1-7} se definen de otro modo como se describe en el presente documento. Todavía en otros modos de realización, el Anillo B' es:

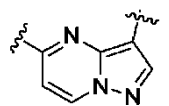


Todavía en otros modos de realización, el Anillo B' es

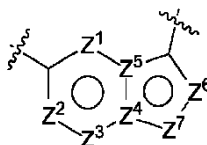
5



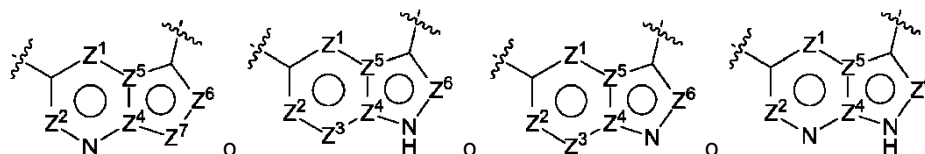
Todavía en otros modos de realización, el Anillo B' es



En otros modos de realización de Fórmula (I-A), el Anillo A' es un grupo heteroarilo bicíclico, y es:

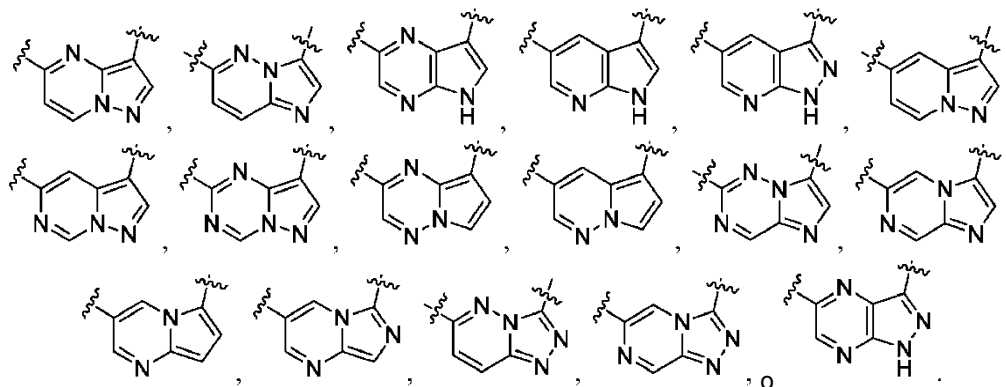


10 en el que Z¹-Z⁷ se definen como se describe en el presente documento. Todavía en otros modos de realización, el Anillo A' es:

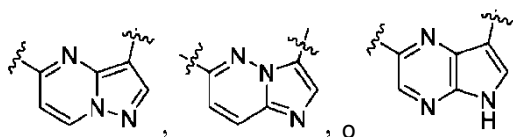


en los que Z¹⁻⁷ se definen de otro modo como se describe en el presente documento. Todavía en otros modos de realización, el Anillo A' es:

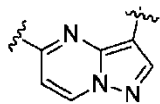
15



Todavía en otros modos de realización, el Anillo A' es



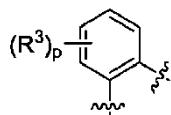
Todavía en otros modos de realización, el Anillo A' es



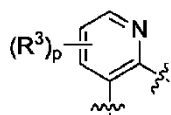
- En algunos modos de realización, el Anillo B' es el arilo o heteroarilo monocíclico. Todavía en otros modos de realización, el Anillo B' es fenilo. Todavía en otros modos de realización, el Anillo B' es piridilo.
- En algunos modos de realización, cada R^3 es independientemente deuterio, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{SO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. Todavía en otros modos de realización, cada R^3 es independientemente fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$ o $-\text{CF}_3$. Todavía en otros modos de realización, cada R^3 es fluoro o cloro.
- En algunos modos de realización, R^7 es H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I-A). En otros modos de realización, R^7 es H, o es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I-A). Todavía en otros modos de realización, R^7 es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{Oalquilo } C_{1-4}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CONH}_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. Todavía en otros modos de realización, R^7 es H, metilo, hidroxietilo, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ o 3-pirrolidinilmetilo. Todavía en otros modos de realización, R^7 es H o metilo.
- En algunos modos de realización, R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I-A). En otros modos de realización, R^1 es H. Todavía en otros modos de realización, R^2 es deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I-A). Todavía en otros modos de realización, R^2 es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{Oalquilo } C_{1-4}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CONH}_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. Todavía en otros modos de realización, R^2 es H, metilo, fluorometilo, hidroximetilo o ciclopropilo. Todavía en otros modos de realización, R^2 es H. Todavía en otros modos de realización, R^2 es metilo.
- En algunos modos de realización, cada R^k es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. En otros modos de realización, cada R^k es independientemente H o metilo.
- En algunos modos de realización, cada L^1 y L^2 es independientemente $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{metilo})-$, $-\text{CH}(\text{metilo sustituido})-$, $-\text{CH}(\text{ciclopropilo } C_{3-6})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-\text{N}(\text{ciclopropilo } C_{3-6})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$. En algunos modos de realización, $-(L^1)_{n-}$ es $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{alquilo } C_{1-4})\text{O}-$ o $-\text{CH}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})\text{O}-$. En otros modos de realización, $-(L^1)_{n-}$ es $-\text{CH}(\text{H o alquilo } C_{1-4} \text{ opcionalmente sustituido})-\text{N}(\text{H o alquilo } C_{1-4} \text{ opcionalmente sustituido})-$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4} \text{ o } \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H o alquilo } C_{1-4})_2)-\text{N}(\text{H o alquilo } C_{1-4} \text{ opcionalmente sustituido})$. Todavía en otros modos de realización, $-(L^1)_{n-}$ es $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{0-2}$. En otros modos de realización, $-(L^1)_{n-}$ es $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{H o alquilo } C_{1-4})$. En algunos modos de realización, $-(L^1)_{n-}$ es $-(\text{CH}_2)_3-$. En algunos modos de realización, $-(L^1)_{n-}$ es $-(\text{CH}_2)_2-$. En algunos modos de realización, $-(L^1)_{n-}$ es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.
- En algunos modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)_{2-3}$. En otros modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{O}-\text{CH}_2_{2-3}$. En otros modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{N}(\text{R}^k)-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)_{2-3}$. En otros modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{N}(\text{H o alquilo } C_{1-4})-\text{CH}_2_{2-3}$. En otros modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)_{2-3}$. En otros modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{SO}_2-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)_{2-3}$. Todavía en otros modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^k)-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)_2$. Todavía en otros modos de realización, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)_3$.
- En algunos modos de realización, m' es 3. En otros modos de realización, m' es 4. Todavía en otros modos de realización, m' es 5. En algunos modos de realización, n' es 2. En otros modos de realización, n' es 3. Todavía en otros modos de realización, n' es 4. En algunos modos de realización, p' es 0, 1 o 2. En otros modos de realización, p' es 1 o 2. En algunos modos de realización, q' es 0. En otros modos de realización, q' es 1. Todavía en otros modos de realización, q' es 2.

5 En algunos modos de realización, los compuestos de Fórmula (I-A) son compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otros modos de realización, los compuestos de Fórmula (I-A) son compuestos de Fórmula (I), en los que cada variable se define independientemente como se indica a continuación para la Fórmula (I). En algunos modos de realización, las variables de Fórmula (I-A) se corresponden con la Fórmula (I) de la siguiente manera: A' es A; B' es B; R^{1'} es R¹; R^{2'} es R²; R^{3'} es R³; R^{4'} es R⁴; R^{7'} es R⁷; R^{a'}-R^{f'} y R^{i'}-R^{k'} se corresponden con R^a-R^f y Rⁱ-R^k, respectivamente; y L¹ y L² son -Y-(C(R⁵)(R⁶))_m- y -C((R¹)(R²))_n-X-, respectivamente.

10 En algunos modos de realización de Fórmula (I), el Anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros. En otros modos de realización, el Anillo A es fenilo o piridilo. Todavía en otros modos de realización, el Anillo A es fenilo. Todavía en otros modos de realización, el Anillo A sustituido con -(R³)_p es

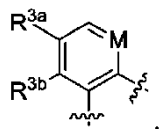


Todavía en otros modos de realización, el Anillo A sustituido con -(R³)_p es



15 En algunos modos de realización, cada R³ es independientemente deuterio, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. Todavía en otros modos de realización, cada R³ es independientemente fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃. Todavía en otros modos de realización, cada R³ es fluoro o cloro.

20 Todavía en otros modos de realización, el Anillo A sustituido con -(R³)_p es



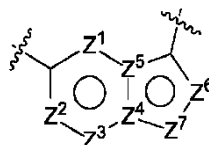
donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, fluoro o cloro y M es CH o N. En algunos modos de realización, R^{3a} es fluoro.

25 En algunos modos de realización, p es 1 o 2. En otros modos de realización, p es cero. Todavía en otros modos de realización, p es 1. Todavía en otros modos de realización, p es 2.

En algunos modos de realización, el Anillo B es un heteroarilo bicíclico. En otros modos de realización, el Anillo B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

30 En algunos modos de realización, cada R⁴ es independientemente deuterio, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. Todavía en otros modos de realización, cada R⁴ es independientemente fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃.

En otros modos de realización, el Anillo B sustituido con -(R⁴)_q es:



35 en los que Z¹, Z², Z³ y Z⁶ son cada uno independientemente -C(R^x)- o N;

en los que cada R^x es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -NH-fenilo, -NH-heteroarilo, CN, o -CF₃;

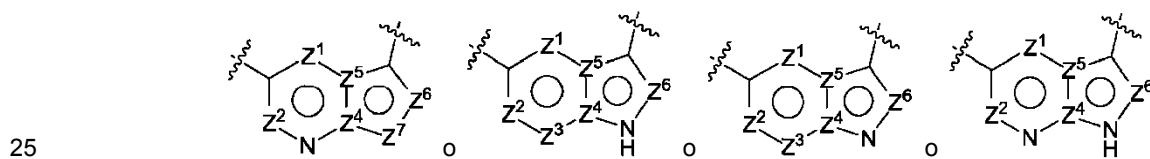
Z⁴ y Z⁵ son cada uno independientemente -C- o -N-; y

Z⁷ es -CH-, -N- o -NH-;

En otros modos de realización:

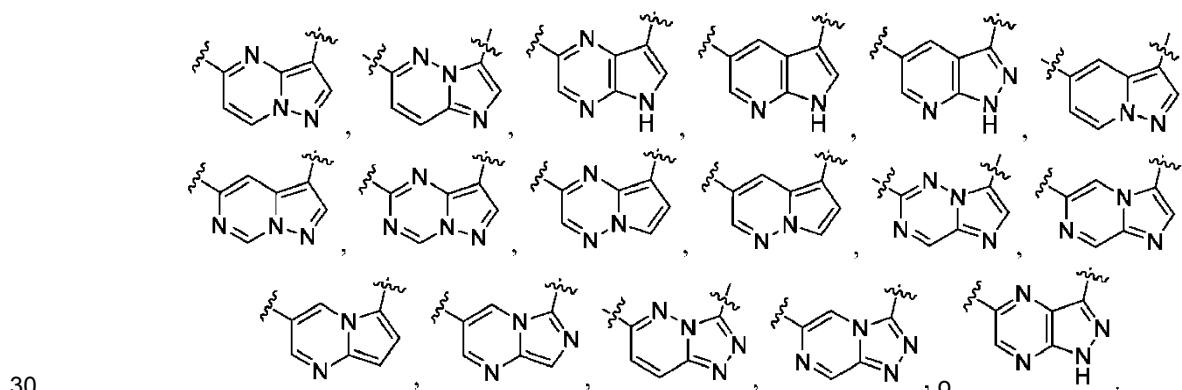
- (a) Z¹, Z⁴ y Z⁷ son cada uno -N-;
- 5 (b) Z¹, Z⁵ y Z⁷ son cada uno -N-;
- (c) Z¹ y Z³ son cada uno -N- y Z⁷ es -NH-;
- (d) Z³ es -N- y Z⁷ es -NH-;
- (e) Z³ y Z⁶ son cada uno -N- y Z⁷ es -NH-;
- (f) Z², Z⁴ y Z⁷ son cada uno -N-;
- 10 (g) Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son cada uno -N-;
- (h) Z¹, Z³ y Z⁴ son cada uno -N-;
- (i) Z³ y Z⁴ son cada uno -N-;
- (j) Z¹, Z², Z⁵ y Z⁷ son cada uno -N-;
- (k) Z², Z⁵ y Z⁷ son cada uno -N-;
- 15 (l) Z³ y Z⁵ son cada uno -N-;
- (m) Z³, Z⁵ y Z⁶ son cada uno -N-;
- (n) Z¹, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son cada uno -N-;
- (o) Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son cada uno -N-; o
- (p) Z¹, Z³ y Z⁶ son cada uno -N- y Z⁷ es -NH-.

20 Todavía en otros modos de realización de (a)-(p), cada átomo del anillo Z que no está definido expresamente es independientemente -C- o -C(R^x)- (de manera consecuente con la definición de dicho átomo del anillo). Todavía en otros modos de realización, Z³ es -N-. En otro modo de realización, Z⁷ es -N- o -NH-. Todavía en otros modos de realización, Z³ es -N- y Z⁷ es -N- o -NH-. Todavía en otros modos de realización, el Anillo B sustituido con -(R⁴)_q es:

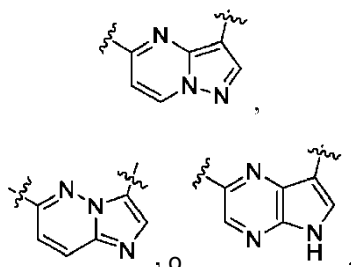


en los que Z¹⁻⁷ se definen de otro modo como anteriormente.

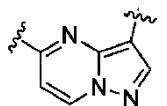
Todavía en otros modos de realización, el Anillo B sustituido con -(R⁴)_q es:



Todavía en otros modos de realización, el Anillo B sustituido con -(R⁴)_q es

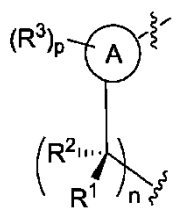


Todavía en otros modos de realización, el Anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es



5 En algunos modos de realización, q es 0. En otros modos de realización, q es 1.

En algunos modos de realización, R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I). En otros modos de realización, R^1 es H. Todavía en otros modos de realización, R^2 es deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I). Todavía en otros modos de realización, R^2 es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CONH_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. Todavía en otros modos de realización, R^2 es H, metilo, fluorometilo, hidroximetilo o ciclopropilo. Todavía en otros modos de realización, R^2 es H. Todavía en otros modos de realización, R^2 es metilo. Todavía en otros modos de realización, R^1 es H y R^2 no es H y está en la configuración estereoquímica que se muestra a continuación:



Todavía en otros modos de realización, R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_{3-6} . En otros modos de realización, R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

En algunos modos de realización, n es 1 o 2. Todavía en otros modos de realización, n es 1.

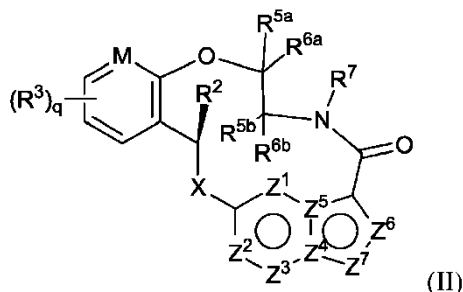
En algunos modos de realización, R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I). En otros modos de realización, cada R^5 es H. Todavía en otros modos de realización, cada R^6 es independientemente H, o es metilo, etilo o ciclopropilo, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I). Todavía en otros modos de realización, cada R^6 es independientemente H o metilo, no sustituido o sustituido con $-OH$. Todavía en otros modos de realización, cada R^6 es H o metilo. Todavía en otros modos de realización, R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_{3-6} . En otros modos de realización, R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

En algunos modos de realización, m es 2 o 3. En otros modos de realización, m es 2.

En algunos modos de realización, R^7 es H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I). En otros modos de realización, R^7 es H, o es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I). Todavía en otros modos de realización, R^7 es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CONH_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. Todavía en otros modos de realización, R^7 es H, metilo, hidroxietilo, $-CH_2CONH_2$ o 3-pirrolidinilmetilo. Todavía en otros modos de realización, R^7 es H o metilo.

En algunos modos de realización, cada uno de X e Y es independientemente -O- o -N(R^k)-. En algunos modos de realización, X es -O- o -N(R^k)-. En algunos modos de realización, Y es -O-. En algunos modos de realización, cada R^k es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. En otros modos de realización, cada R^k es independientemente H o metilo.

- 5 En algunos modos de realización, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (II):

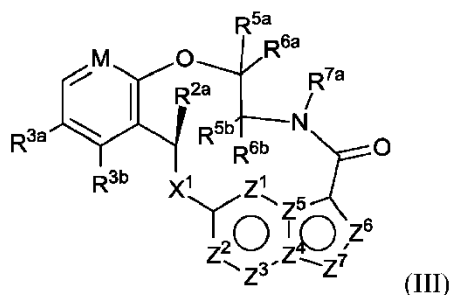


en los que M, R³, q, R², X, R⁷ y Z¹⁻⁷ son cada uno como se definen en cualquiera de las varias formas mencionadas anteriormente;

- 10 R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} son cada uno R⁵ y R⁶ como se definen en cualquiera de las varias formas mencionadas anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (III):



en los que

- 15 M es CH o N;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

R^{2a} es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

- 20 X¹ es O -N(CH₃)-;

R^{5a}, R^{6a}, R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente H, o metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

- 25 R^{7a} es H, o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

Z¹⁻⁷ son cada uno como se define en cualquiera de las varias formas mencionadas anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización de Fórmula (III), M es CH.

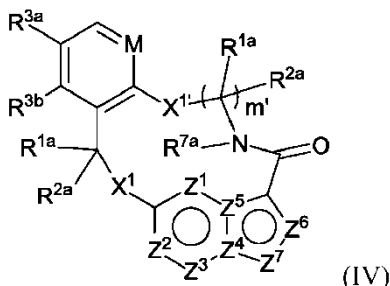
- 30 En otros modos de realización, R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, fluoro o cloro. Todavía en otros modos de realización, R^{3a} es H o fluoro. Todavía en otros modos de realización, R^{3a} es fluoro. Todavía en otros modos de realización, R^{3b} es H o cloro.

En algunos modos de realización de Fórmula (III), R^{2a} es H, metilo, fluorometilo o ciclopropilo.

En algunos modos de realización de Fórmula (III), X¹ es O. En otros modos de realización, X es -N(CH₃)-.

En algunos modos de realización, R^{7a} es H, metilo, hidroxietilo, -CH₂CONH₂ o 3-pirrolidinilmetilo. En otros modos de realización, R^{7a} es H o metilo.

- 5 En algunos modos de realización, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (IV):



en la que

M es CH o N;

X¹ y X¹ son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^k)-;

- 10 cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a u -OR^a en los que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NHalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)NHalquilo C₁₋₄, -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, deuterio, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

- 20 R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -CN, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

- 25 cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico de R^k está independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^a;

- 30 en el que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo;

cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en la que cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), -CN o -CF₃, siempre que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ sea N o NH; y

m' es 2 o 3;

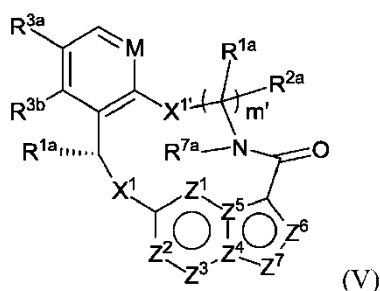
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En algunos modos de realización, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹ y Z³ son N, Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ es N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está

presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³, Z⁵ y Z⁶ son N y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z², Z³ y Z⁴ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z² y Z⁴ son N y Z³, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z³ y Z⁴ son N y Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁴ son N y Z¹, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁵ son N y Z¹, Z², Z⁴, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z¹, Z³ y Z⁴ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H.

En algunos modos de realización, R^k se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunos modos de realización, M es CH. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, y X¹ es -N(R^k)-. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -N(R^k)- y X¹ es -O-. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X¹ es -O-.

En algunos modos de realización, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (V):



en la que

M es CH o N;

X¹ y X¹ son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^k)-;

cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a u -OR^a en los que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)Nalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Nalquilo C₁₋₄, -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico de R^k está independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^a;

en el que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo;

cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en la que cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), -CN o -CF₃, siempre que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ sea N o NH; y

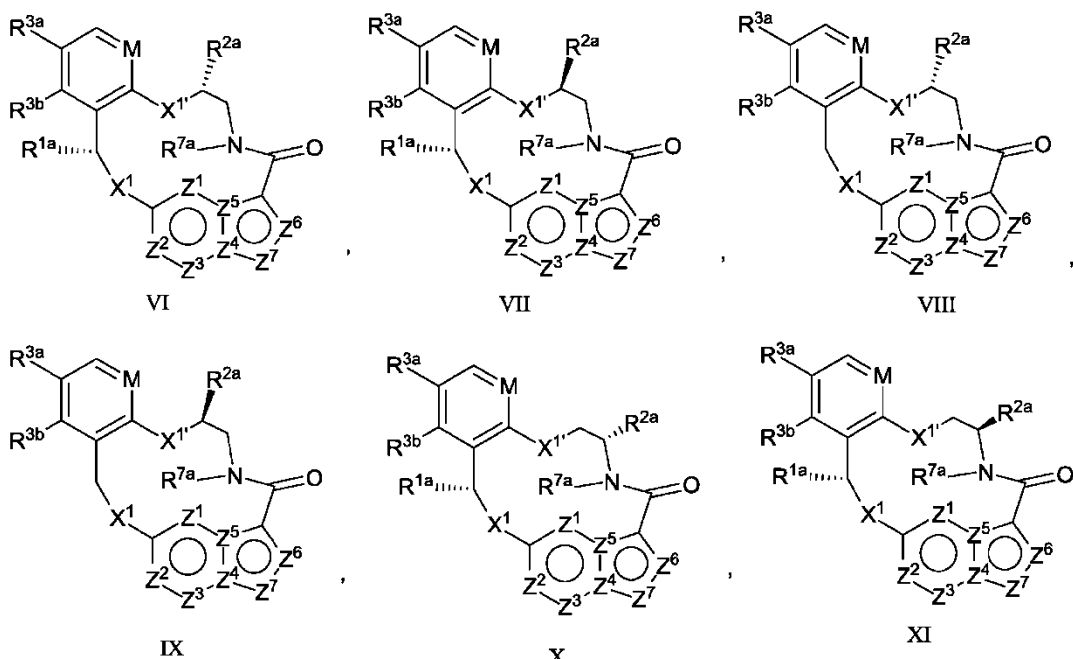
m' es 2 o 3;

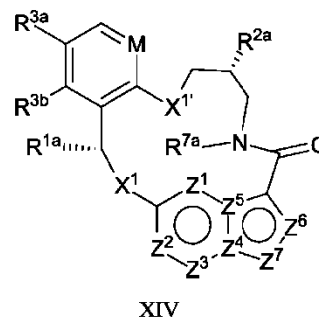
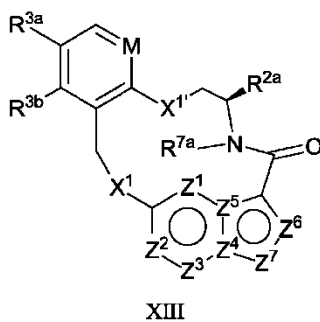
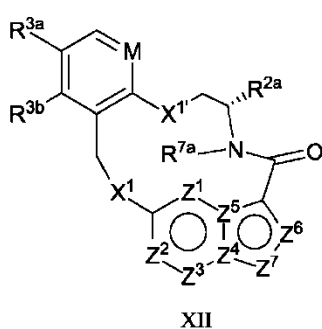
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹ y Z³ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z² y Z⁴ son N y Z³, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z³ y Z⁴ son N y Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁴ son N y Z¹, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁵ son N y Z¹, Z², Z⁴, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z¹, Z³ y Z⁴ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H.

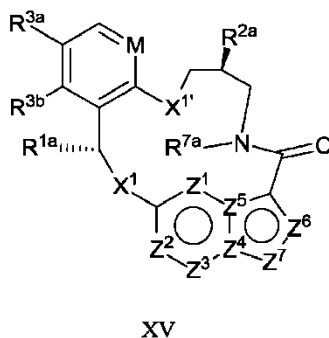
En algunos modos de realización, R^k se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunos modos de realización, M es CH. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, y X¹ es -N(R^k)-. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -N(R^k)- y X^{1'} es -O-. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X^{1'} es -O-.

En algunos modos de realización, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos seleccionado del grupo que consiste en





y



en la que

5 M es CH o N;

X^1 y $X^{1'}$ son independientemente $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ o $-N(R^k)-$; cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^a$ o $-OR^a$ en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, $-OH$, $-Oalquilo$ C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-NHC(O)alquilo$ C_{1-4} , $-N(alquilo$ $C_{1-4})C(O)alquilo$ C_{1-4} , $-NHC(O)Nhalquilo$ C_{1-4} , $-N(alquilo$ $C_{1-4})C(O)Nhalquilo$ C_{1-4} , $-NHC(O)N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-N(alquilo$ $C_{1-4})C(O)N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-NHC(O)Oalquilo$ C_{1-4} , $-N(alquilo$ $C_{1-4})C(O)Oalquilo$ C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-4} , $-CONH_2$, $-CONH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-CON(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-Salquilo$ C_{1-4} , $-S(O)alquilo$ C_{1-4} , $-S(O)_2alquilo$ C_{1-4} , $-S(O)NH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-S(O)_2NH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-S(O)N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-S(O)_2N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

15 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-CN$ o $-CF_3$;

20 R^{7a} es H, alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno, $-OH$, $-Oalquilo$ C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-4} , $-CONH_2$, $-CONH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-CON(alquilo$ $C_{1-4})_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

25 cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico de R^k está independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} u $-OR^a$;

en el que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo;

30 cada Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 o Z^7 es independientemente N, NH o $C(R^x)$, en la que cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , $-Oalquilo$ C_{1-4} , $-OH$, $-NH_2$, $-NH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-NH(fenilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-CN$ o $-CF_3$, siempre que al menos uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 o Z^7 sea N o NH; y

m' es 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹ y Z³ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ es N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³, Z⁵ y Z⁶ son N y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z², Z³ y Z⁴ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z² y Z⁴ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z¹, Z³ y Z⁴ son N y Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁴ son N y Z¹, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z³ y Z⁵ son N y Z¹, Z², Z⁴, Z⁶ y Z⁷ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z¹, Z³ y Z⁴ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H.

En algunos modos de realización, R^k se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunos modos de realización, M es CH. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, y X¹ es -N(R^k)-. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -N(R^k)- y X^{1'} es -O-. En algunos modos de realización, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en los que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X^{1'} es -O-.

En otros modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consiste en (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-5(4H)-il]acetamida; 2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-5(4H)-il]acetamida; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaclotridecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaclotridecin-17(14H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-16(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azetometeno)pirrido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaclotridecin-12(13H)-ona; 3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-

(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclodecin-12(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclodecin-12(10H)-ona; 3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclodecin-12(10H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclodecin-4(5H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclodecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclodecin-16(13H)-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirrolo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-16(13H)-ona; y 9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-16(13H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otros modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consiste en 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclodecin-17(14H)-ona; 14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(2-hidroxietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecina-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecina-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecina-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecina-13-carboxilato de metilo; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecina-13-carboxamida; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-

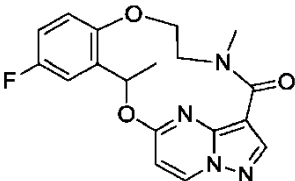
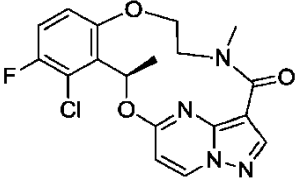
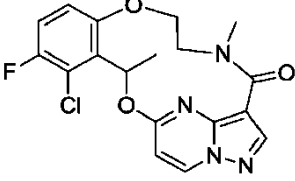
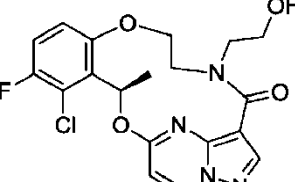
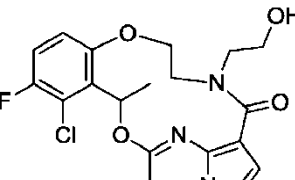
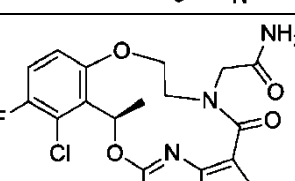
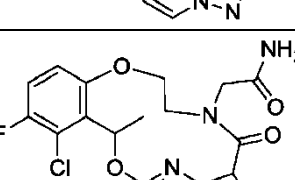
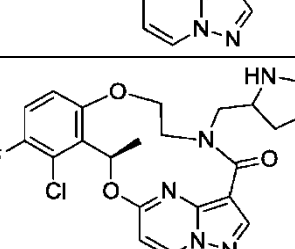
- etenopirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona 14,14-dióxido; 6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][10,1,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][11,1,2,4,8]benzoxatiatriazaciclotridecin-4(14*H*)-ona 13,13-dióxido; 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][11,1,2,4,8]benzoxatiatriazaciclotridecin-4(14*H*)-ona 13,13-dióxido; 12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; 12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (14*R*)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzoxatriazaciclotridecin-8(5*H*)-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5*H*)-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5*H*)-ona 4,4-dióxido; y 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9*H*-1,16-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,8,11]benzotetraazaciclotetradecin-9-ona 4,4-dióxido; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otros modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consiste en 11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(*H*)-ona; 11-fluoro-14-metil(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*R*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (7*S*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (7*R*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*R*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*R*)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-fluoro-7-hidroxi-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; 11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9]benzoxadiazaciclotetradecin-4-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona 8-óxido; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona 8,8-dióxido; (7*S*)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*S*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; y 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En otros modos de realización, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consiste en (13*R*)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (13*R*)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (13*R*)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (13*R*)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxi-2-etil)-13-metil-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 2-[(13*R*)-12-cloro-11-fluoro-13-

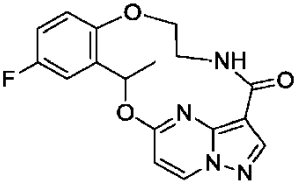
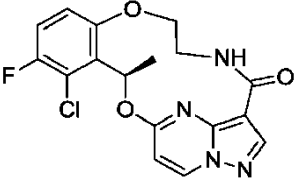
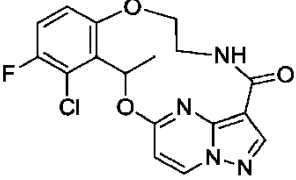
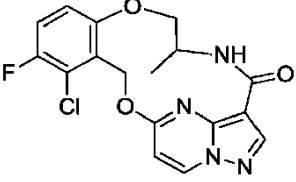
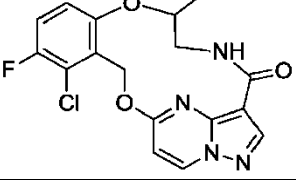
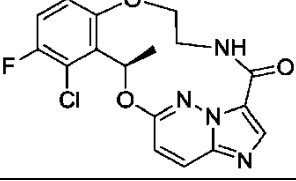
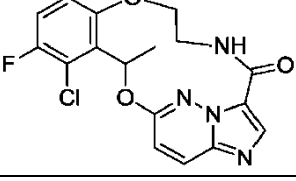
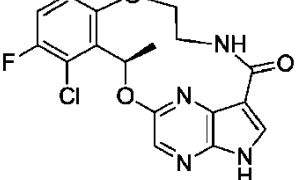
metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-5(4H)-il]acetamida; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-*f*][1,10,4,7,8]benzodioxatriazacilotrídecin-17(14H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-16(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-*k*]pirrolo[3,4-*d*][1,10,3,7]dioxadiazacilotrídecin-12(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-*k*]pirrolo[3,4-*d*][1,3,7,10]oxatriazacilotrídecin-12(10H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-*f*][1,10,4]benzodioxazacilotrídecin-4(5H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-*f*][1,10,4]benzodioxazacilotrídecin-16(13H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-*f*][1,10,4,7,8]benzodioxatriazacilotrídecin-17(14H)-ona; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-*f*][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-16(13H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (14R)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazacilotetradecín-4-ona; (7R,14R)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazacilotetradecín-4-ona; (7S,14R)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazacilotetradecín-4-ona; (7R,13R)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (7S,13R)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (7R)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (6R)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (7S)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (7S)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8]benzoxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (6S,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (6R,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; y (7S,13S)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

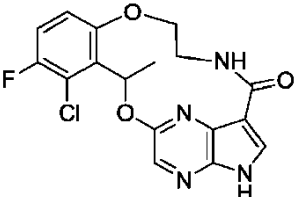
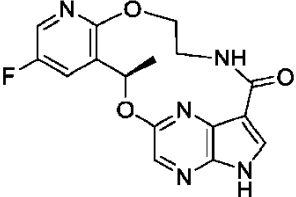
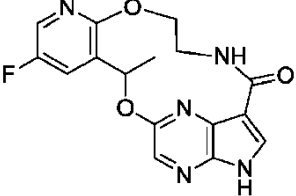
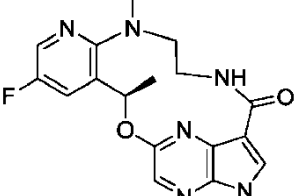
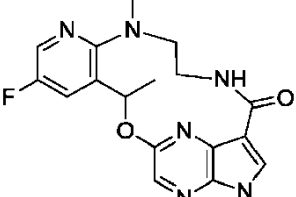
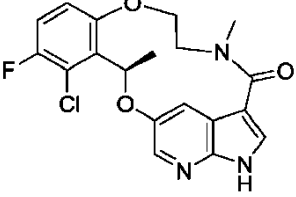
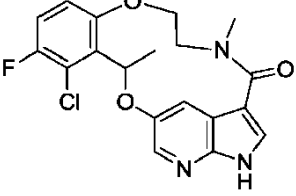
Lo siguiente representa modos de realización ilustrativos de compuestos de Fórmula (I) o (I-A) (los compuestos son de acuerdo con la invención en la medida en que forma parte de la Fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1):

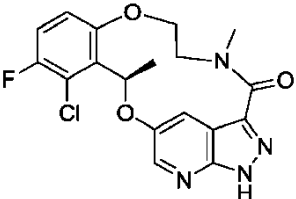
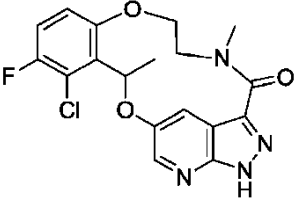
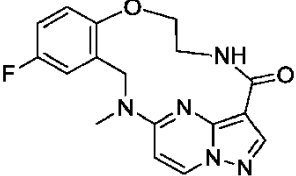
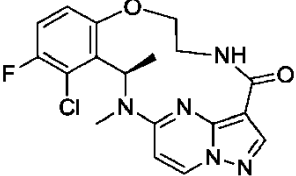
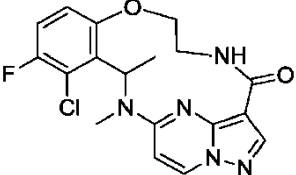
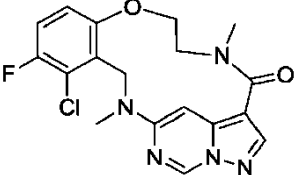
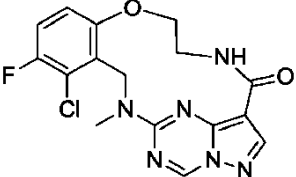
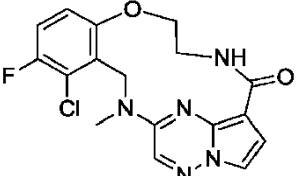
Ej.	Estructura	Denominación química
1		(13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona
1-1		5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona
2		(13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona

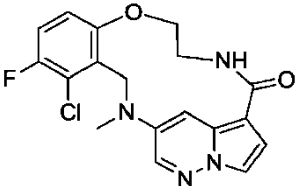
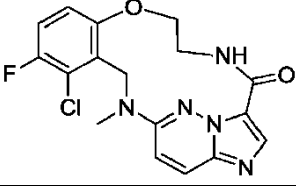
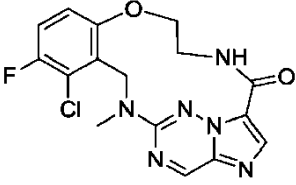
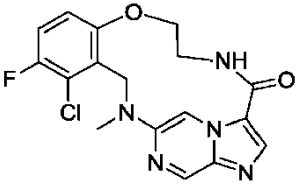
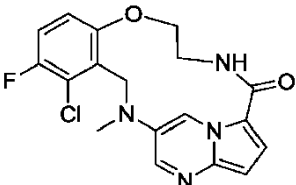
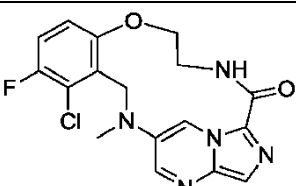
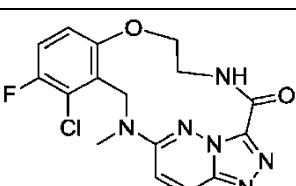
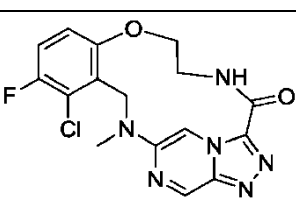
Ej.	Estructura	Denominación química
2-1		11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
3		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
3-1		12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
4		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxi-etil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
4-1		12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxi-etil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
5		2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida
5-1		2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida
6		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

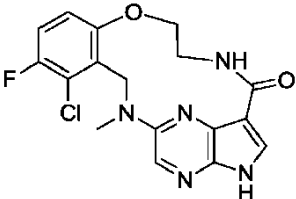
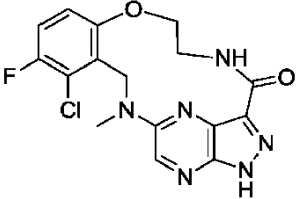
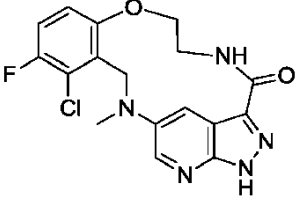
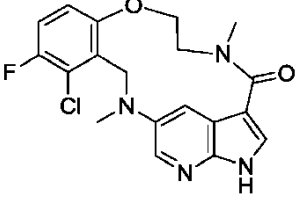
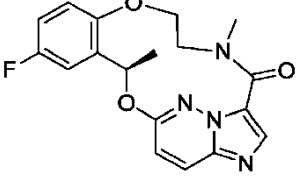
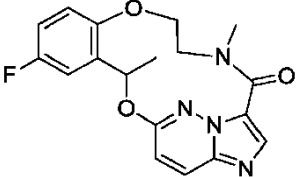
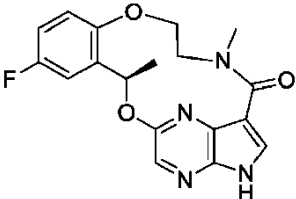
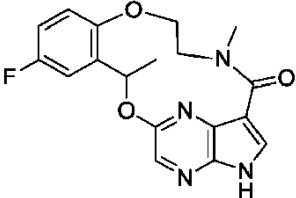
Ej.	Estructura	Denominación química
6-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
7		(13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
7-1		12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
8		(13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
8-1		11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
9		(13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
9-1		13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
10		(13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaclotridecin-4(5H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
10-1		11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
11		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
11-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
12		12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
13		12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
14		(8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
14-1		9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
15		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
15-1		<p>8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona</p>
16		<p>(5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona</p>
16-1		<p>3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona</p>
17		<p>(5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona</p>
17-1		<p>3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona</p>
18		<p>(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-4(5H)-ona</p>
18-1		<p>12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-4(5H)-ona</p>

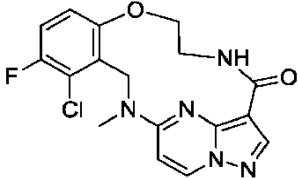
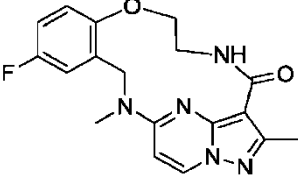
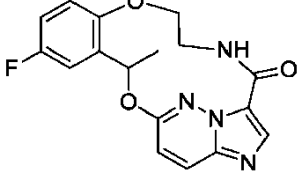
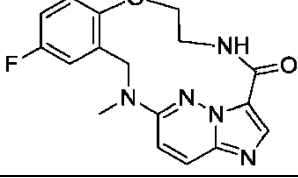
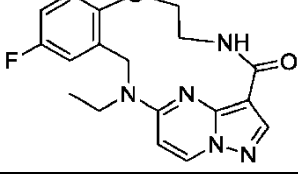
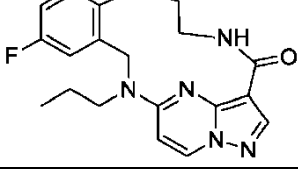
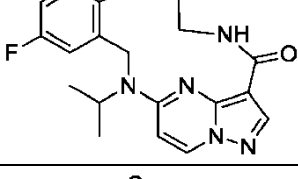
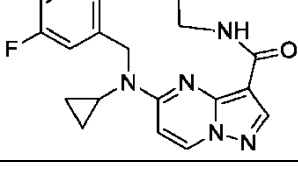
Ej.	Estructura	Denominación química
19		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azeno)meteno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona
19-1		8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azeno)meteno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona
20		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
21		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
21-1		12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
22		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azeno)meteno)pirazolo[4,3-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
23		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azeno)meteno)pirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
24		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azeno)meteno)pirrolo[3,2-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

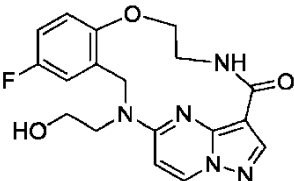
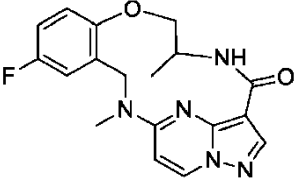
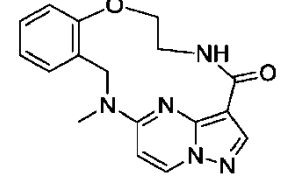
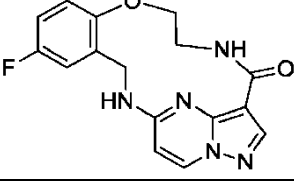
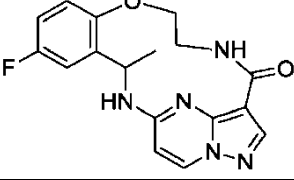
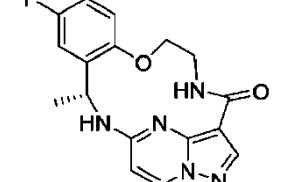
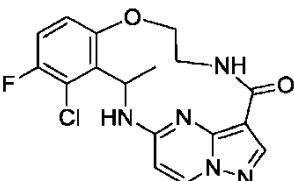
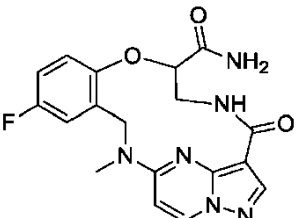
Ej.	Estructura	Denominación química
25		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(aznometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,10]benzoxadiazaclotridecin-4(5H)-ona
26		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaclotridecin-17(14H)-ona
27		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(aznometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaclotridecin-17(14H)-ona
28		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(aznometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona
29		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(aznometeno)pirrolo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona
30		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(aznometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona
31		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaclotridecin-17(14H)-ona
32		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(aznometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
33		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecín-16(13H)-ona
34		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azetometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecín-16(13H)-ona
35		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azetometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecín-16(13H)-ona
36		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecín-4(5H)-ona
37		(8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecín-17(14H)-ona
37-1		10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecín-17(14H)-ona
38		(7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecín-16(13H)-ona
38-1		9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecín-16(13H)-ona

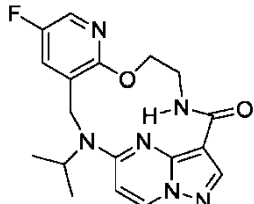
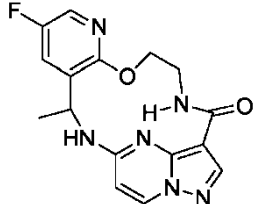
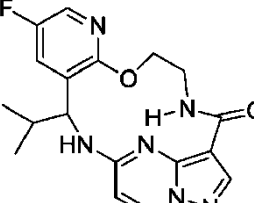
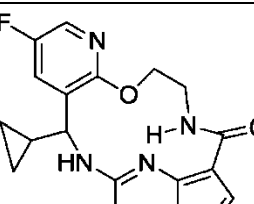
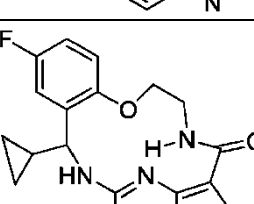
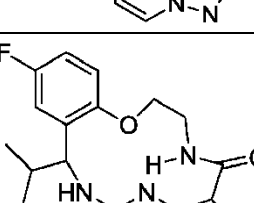
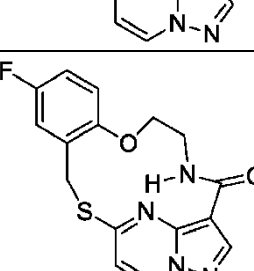
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

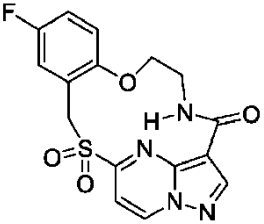
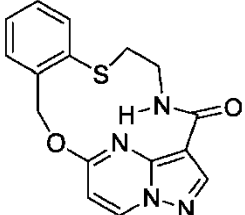
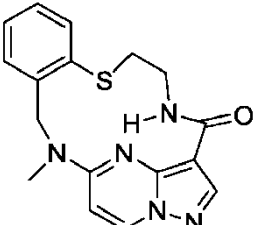
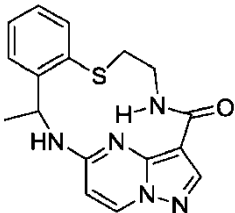
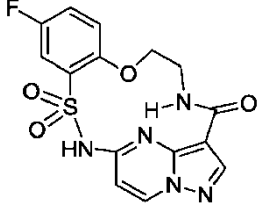
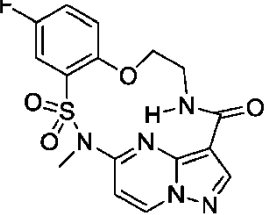
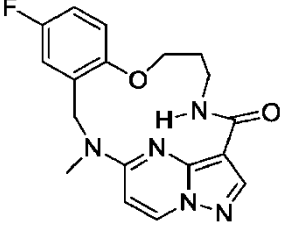
Lo siguiente representa modos de realización ilustrativos de compuestos de Fórmula (I) o (I-A):

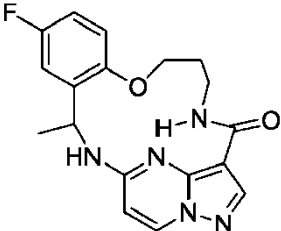
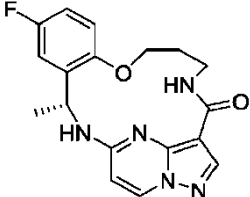
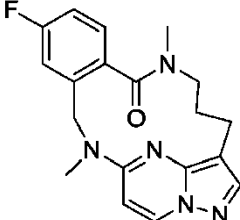
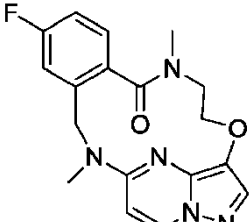
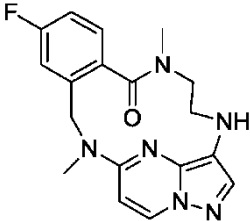
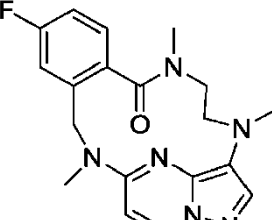
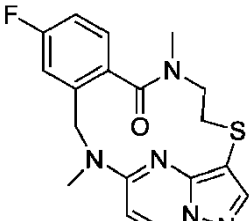
Ej.	Estructura	Denominación química
39		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
40		11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
41		10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
42		10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona
43		14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
44		11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
45		11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
46		14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
47		11-fluoro-14-(2-hidroxietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
48		11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
49		14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
50		11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
51		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
51-1		(13 <i>R</i>)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
52		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
53		11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida

Ej.	Estructura	Denominación química
54		11-fluoro-7-(hidroximetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
55		11-fluoro-13-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida
56		11-fluoro-7-(hidroximetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
57		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida
58		11-fluoro-7-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
59		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxilato de metilo
60		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxamida
61		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
62		11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
63		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
64		11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
65		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
66		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
67		11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
68		11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
69		<p>11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiazaclotridecin-4(5H)-ona 14,14-dióxido</p>
70		<p>6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][10,1,4,8]benzoxatiazaclotridecin-4(5H)-ona</p>
71		<p>14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaclotridecin-4(5H)-ona</p>
72		<p>13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaclotridecin-4(5H)-ona</p>
73		<p>11-fluoro-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiazaclotridecin-4(14H)-ona 13,13-dióxido</p>
74		<p>11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiazaclotridecin-4(14H)-ona 13,13-dióxido</p>
75		<p>12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaclotridecin-4-ona</p>

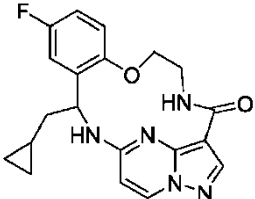
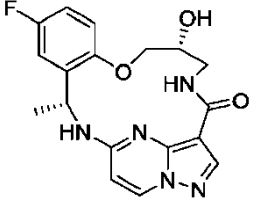
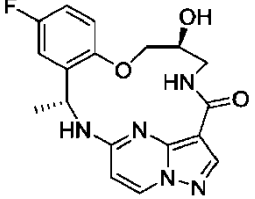
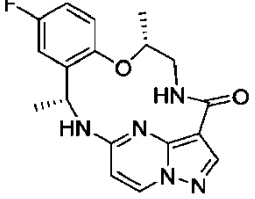
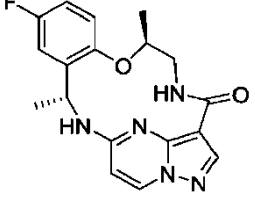
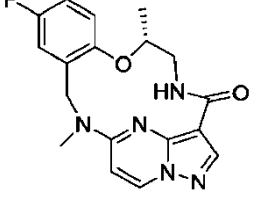
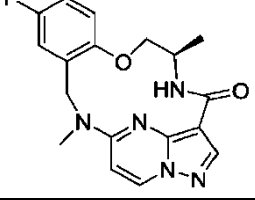
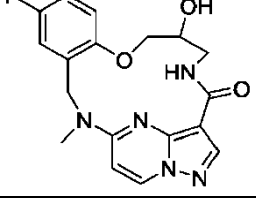
Ej.	Estructura	Denominación química
76		12-fluoro-14-metil-5,6,7, 8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazacictetradecin-4-ona
76-1		(14 <i>R</i>)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazacictetradecin-4-ona
77		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,10]benzotriazacictotridecin-8-ona
78		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzoxatriazacictotridecin-8(5H)-ona
79		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazacictotridecin-8-ona
80		11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazacictotridecin-8-ona
81		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazacictotridecin-8(5H)-ona

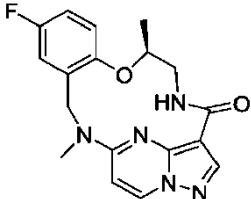
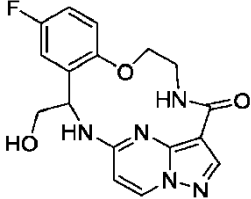
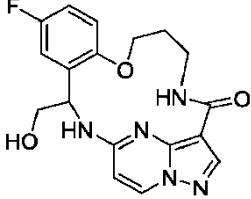
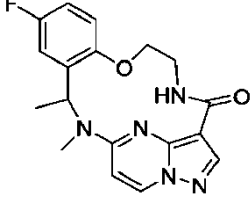
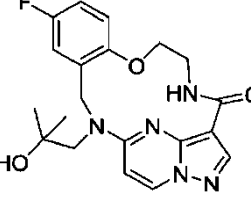
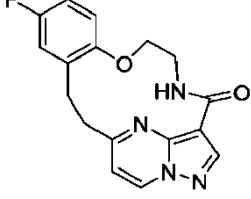
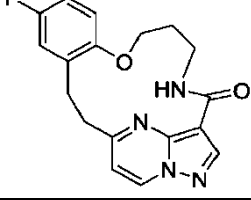
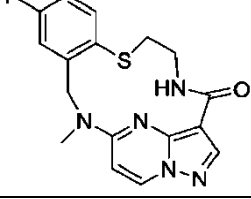
Ej.	Estructura	Denominación química
82		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5H)-ona 4,4-dióxido
83		12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9H-1,16-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,8,11]benzotetraazacicloetradecin-9-ona 4,4-dióxido

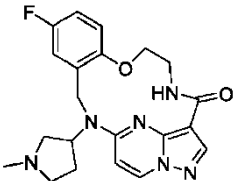
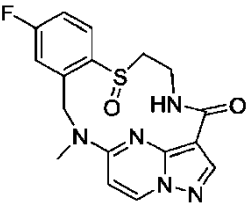
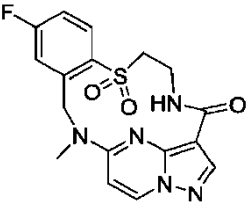
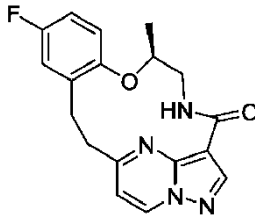
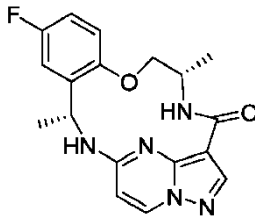
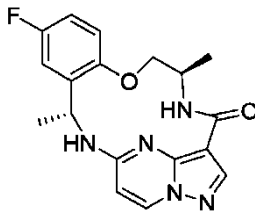
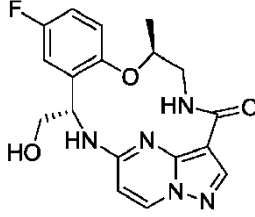
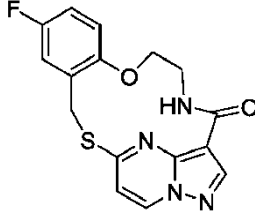
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Lo siguiente representa modos de realización ilustrativos de compuestos de Fórmula (I) o (I-A):

Ej.	Estructura	Denominación química
84		11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
85		13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
86		13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
87		11-fluoro-14-metil(6,6,7,7- ² H ₄)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
88		11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
89		13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazacloctodecim-4(5 <i>H</i>)-ona
90		(7 <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazacloctodecim-4-ona
91		(7 <i>S</i> ,14 <i>R</i>)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazacloctodecim-4-ona
92		(7 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazacloctodecim-4(5 <i>H</i>)-ona
93		(7 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazacloctodecim-4(5 <i>H</i>)-ona
94		(7 <i>R</i>)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazacloctodecim-4(5 <i>H</i>)-ona
95		(6 <i>R</i>)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazacloctodecim-4(5 <i>H</i>)-ona
96		12-fluoro-7-hidroxi-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazacloctodecim-4-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
97		(7S)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
98		11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
99		12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
100		11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
101		11-fluoro-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
102		11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
103		12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9]benzoxadiazaciclotetradecin-4-ona
104		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-ona

Ej.	Estructura	Denominación química
105		11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
106		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotriazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona 8-óxido
107		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotriazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona 8,8-dióxido
108		(7 <i>S</i>)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8]benzoxadiazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
109		(6 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
110		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
111		(7 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
112		11-fluoro-6,7-dihidro-13 <i>H</i> -1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]benzoxatiazaclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los expertos en la técnica reconocerán que las especies enumeradas o ilustradas en el presente documento no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Para propósitos de tratamiento, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y es, de otro modo, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto. Dichos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el ingrediente activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes voluminizadores, emulsionantes o agentes modificadores del sabor. En modos de realización preferentes, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son composiciones estériles. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando técnicas de composición conocidas o que están disponibles para los expertos en la técnica.

La invención también contempla composiciones estériles, que incluyen composiciones que están de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales que regulan dichas composiciones.

Los compuestos y composiciones farmacéuticos descritos en el presente documento se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones o dispersiones en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados, o como pastillas, comprimidos, pastillas para chupar, supositorios, sobres, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución o cápsulas junto con vehículos sólidos de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de diversas formas farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por una vía de administración adecuada, tal como por vía oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular, o por inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para administración intravenosa u oral.

Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma sólida, tal como un comprimido o cápsula, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos de la invención se pueden formular para proporcionar una dosis de, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a 1 g al día, o de aproximadamente 1 mg a 50 mg al día, o de aproximadamente 50 a 250 mg al día, o de aproximadamente 250 mg a 1 g al día. Los comprimidos orales pueden incluir el ingrediente o los ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles, tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol y sorbitol. Los excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol y agua. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el glicolato sódico de almidón, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son agentes disgregantes ejemplares. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tubo gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el ingrediente o los ingredientes activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite, tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes, o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y gel de estearato de aluminio); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Para uso parenteral, incluyendo las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o subcutánea, los agentes de la invención se pueden proporcionar en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y el cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se pueden presentar en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales

de los que se puede retirar la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrada que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

- 5 Para administración nasal, inhalada u oral, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar usando, por ejemplo, una formulación en aerosol que también contiene un vehículo adecuado. Las composiciones según la invención se pueden formular para administración rectal como un supositorio.

10 Para aplicaciones tópicas, los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como cremas o pomadas o un vehículo similar adecuado para la administración tópica. Para la administración tópica, los compuestos según la invención se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de fármaco en el vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede utilizar una formulación en parche para efectuar la administración transdérmica.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" engloban tanto el tratamiento "preventivo" como el "curativo". El tratamiento "preventivo" pretende indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad o una afección médica, la supresión de los síntomas que pueden aparecer o la reducción del riesgo de desarrollar o de la recidiva de una enfermedad o síntoma. El tratamiento "curativo" incluye la reducción de la gravedad o la supresión del empeoramiento de una enfermedad, síntoma o afección existente. Por tanto, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad existente, prevenir la aparición de síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas sistémicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o la enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, causar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la enfermedad o trastorno, o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

20 El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como un humano.

25 Las enfermedades ejemplares incluyen cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunitarias e inflamación. El cáncer incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cánceres gástricos y esófago-gástricos, glioblastoma, cánceres de cabeza y cuello, tumores miofibroblásticos inflamatorios y linfoma anaplásico de células grandes. El dolor incluye, por ejemplo, el dolor de cualquier fuente o etiología, incluyendo el dolor del cáncer, el dolor del tratamiento quimioterápico, el dolor de los nervios, el dolor de una lesión u otras fuentes. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, diabetes tipo I y lupus. Las enfermedades neurológicas ejemplares incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington. Las enfermedades inflamatorias ejemplares incluyen aterosclerosis, alergia e inflamación por infección o lesión.

35 En un aspecto, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se dirigen específicamente a las tirosina cinasas receptoras, en particular MET, ALK, AXL, TRK y JAK. Por tanto, estos compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden usar para prevenir, revertir, retardar o inhibir la actividad de una o más de estas cinasas. En modos de realización preferentes, los compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento se dirigen al cáncer. En otros modos de realización, los compuestos para su uso en procedimientos son para tratar cáncer de pulmón o carcinoma de pulmón no microcítico.

40 En los procedimientos inhibidores divulgados en el presente documento, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para inhibir la proteína diana. La medición de dicha modulación objetivo se puede realizar mediante procedimientos analíticos de rutina tales como los que se describen a continuación. Dicha modulación es útil en una variedad de entornos, incluyendo los ensayos *in vitro*. En dichos procedimientos, la célula es preferentemente una célula cancerosa con señalización anómala debido a la regulación por incremento de MET, ALK, AXL, TRK y/o JAK.

45 En el compuesto para su uso en los procedimientos de tratamiento de acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr en general aproximadamente el beneficio terapéutico deseado en sujetos que necesitan dicho tratamiento. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la invención se pueden determinar mediante procedimientos de rutina, tales como modelado, aumento de la dosis o ensayos clínicos, teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o la vía de administración o la administración del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la infección, el estado de salud, la afección y el peso del sujeto, y el criterio del médico tratante. Una dosis ejemplar está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 1 g al día, o de aproximadamente 1 mg a 50 mg al día, o de aproximadamente 50 a 250 mg al día, o de aproximadamente 250 mg a 1 g al día. La dosificación total se puede administrar en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID).

50 Una vez que se ha producido una mejoría de la enfermedad del paciente, la dosis se puede ajustar para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el efecto terapéutico o

profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel adecuado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recidiva de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir tratamiento crónico a largo plazo.

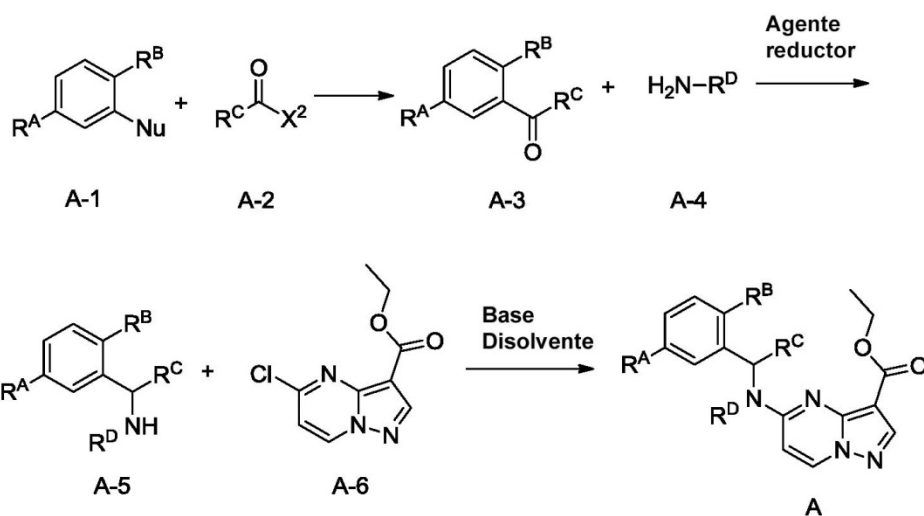
COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS

- 5 Los compuestos según la invención descritos en el presente documento se pueden usar en composiciones farmacéuticas o procedimientos en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento. Otros ingredientes activos adicionales incluyen otras tratamientos o agentes que mitigan los efectos adversos de los tratamiento para los objetivos de la enfermedad previstos. Dichas combinaciones pueden servir para aumentar la eficacia, mejorar otros síntomas de la enfermedad, disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida de un compuesto según la invención. Los ingredientes activos adicionales se pueden administrar en una composición farmacéutica separada de un compuesto de la presente invención o se pueden incluir con un compuesto de la presente invención en una única composición farmacéutica. Los ingredientes activos adicionales se pueden administrar simultáneamente con, antes de o después de la administración de un compuesto de la presente invención.
- 10
- 15 Los agentes de combinación incluyen ingredientes activos adicionales, son aquellos que se conocen o se descubre que son eficaces en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos que son activos contra otra diana asociada con la enfermedad. Por ejemplo, las composiciones y formulaciones de la invención, así como los compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento, pueden comprender además otros fármacos o productos farmacéuticos, por ejemplo, otros agentes activos útiles para tratar o paliar las enfermedades diana o síntomas o afecciones relacionados. Para indicaciones de cáncer, dichos agentes adicionales incluyen inhibidores de cinasas, tales como inhibidores de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib), inhibidores de Raf (por ejemplo, vemurafenib), inhibidores de VEGFR (por ejemplo, sunitinib), agentes de quimioterapia estándar tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, fármacos de platino, inhibidores mitóticos, anticuerpos, tratamientos hormonales o
- 20
- 25 corticosteroides. Para indicaciones de dolor, los agentes de combinación adecuados incluyen antiinflamatorios tales como los AINE. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más de dichos agentes activos, y los compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento pueden comprender adicionalmente administrar una cantidad eficaz de uno o más de dichos agentes activos.

SÍNTESIS QUÍMICA

- 30 Las entidades químicas ejemplares útiles en compuestos para su uso en procedimientos de la invención se describirán ahora mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar de manera adecuada de modo que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para proporcionar el producto deseado. De forma alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que se pueda llevar a través del esquema de reacción y reemplazar según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas a continuación se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos salientes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico usado. A menos que se especifique de otro modo, las variables son como se define anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Los compuestos marcados isotópicamente como se describen en el presente documento se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación, usando materiales de partida adecuadamente marcados. Dichos
- 35
- 40
- 45 materiales están en general disponibles de proveedores comerciales de reactivos químicos radiomarcados.

Procedimiento general A:



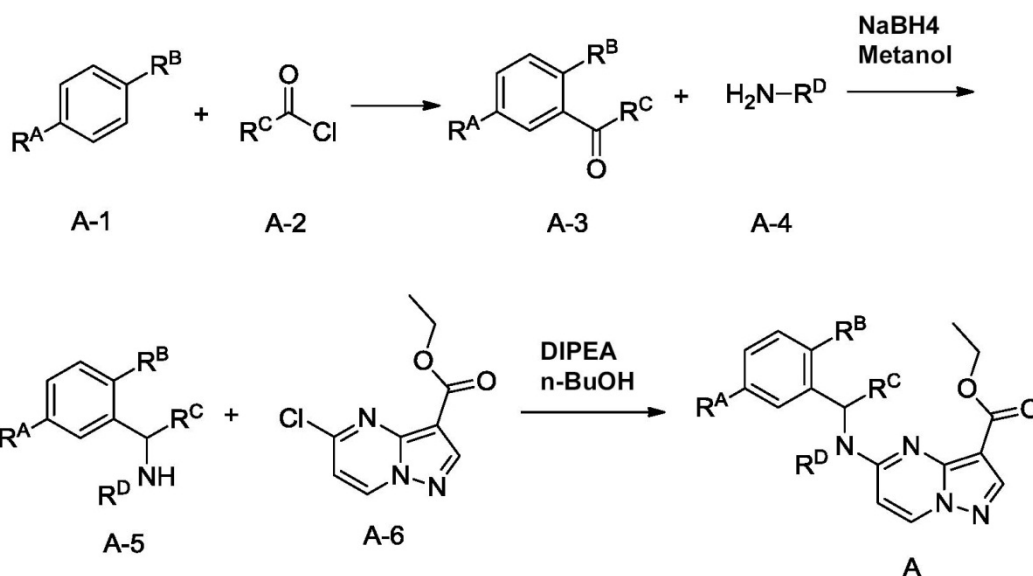
Se apreciará que los compuestos de fórmula A o A-1 se pueden preparar de acuerdo con el Procedimiento general A usando materiales de partida y productos intermedios apropiadamente funcionalizados.

5 Etapa 1. A una solución de un compuesto apropiadamente funcionalizado **A-1** (~1,00 eq.), donde R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento y Nu es un grupo nucleofílico tal como un anión o un grupo capaz de formar un nucleófilo, tal como un haluro, en un reactivo capaz de promover la combinación de **A-1** y **A-2**, tal como un ácido (por ejemplo, TfOH (0,6 M)) o un haluro de alquilo (por ejemplo, n-BuLi), se puede añadir **A-2**, donde R^C es un grupo compatible con las condiciones de reacción descritas en el presente documento y X^2 es, por ejemplo, un grupo saliente (~1,00 eq.), a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C). La mezcla se puede agitar a una temperatura apropiada (por ejemplo, 60 °C) hasta que se complete la reacción. A continuación, la reacción se puede devolver a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se puede extinguir, neutralizar, lavar, extraer, secar y/o concentrar a vacío, según sea necesario para obtener **A-3**.

15 Etapa 2. Una mezcla de **A-3**, donde R^A , R^B y R^C son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento (en algunos modos de realización ejemplares descritos en el presente documento, **A-3** puede ser un aldehído o cetona disponible comercialmente, o **A-3** se puede preparar a partir de la etapa 1, ~1,00 eq.), y una amina **A-4** disponible comercialmente, donde R^D es un grupo compatible con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, (~1,50 eq.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol (0,5 M)) se puede agitar a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo apropiado o hasta que la formación de imina se complete por TLC o LC-MS. A la solución de reacción se le puede añadir un agente reductor (por ejemplo, NaBH_4 (~2,00 eq.)) en porciones. La mezcla se puede agitar a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente) hasta que la TLC o LC-MS muestre que la reducción se ha completado. La reacción se puede extinguir, lavar, extraer, secar y/o concentrar a vacío según sea necesario para proporcionar **A-5**.

25 Etapa 3. Una mezcla de un **A-5** disponible comercialmente o preparado, donde R^A , R^B y R^C son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento (~1 eq.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo disponible comercialmente [(**A-6**, ~1 eq.)] y una base apropiada (por ejemplo, diisopropiletilamina (~5 eq.)) en un disolvente apropiado (por ejemplo, butanol (0,4 M)) se puede agitar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 110 °C) durante un periodo de tiempo determinado o hasta que se demuestre que la reacción se ha completado. La reacción se puede devolver a temperatura ambiente y diluir con agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer, lavar, secar, concentrar bajo presión reducida y/o purificar por procedimientos cromatográficos según sea necesario para proporcionar **A**.

30 En algunos modos de realización ejemplares, el Procedimiento general A se puede llevar a cabo como sigue:

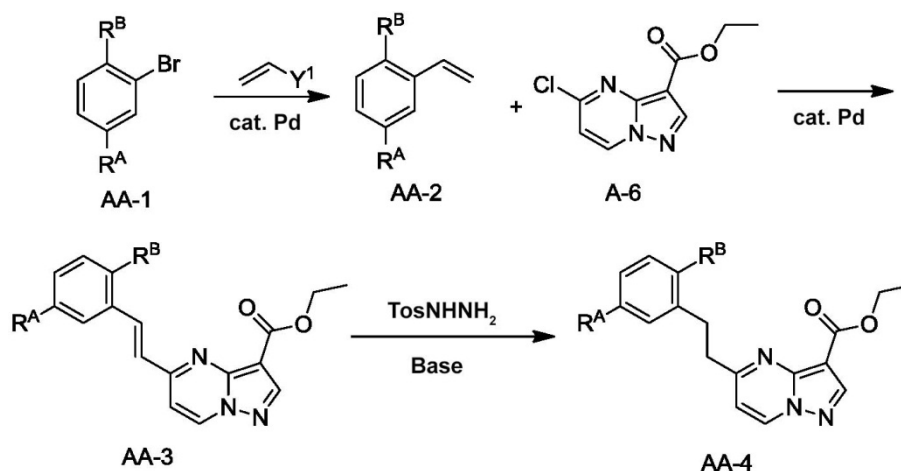


Etapa 1. A una solución de **A-1** (1,00 eq.) en TfOH (0,6 M) se puede añadir **A-2** (1,00 eq.) a 0 °C. La mezcla se puede agitar a 60 °C durante 4 horas o hasta que se complete la reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puede verter en hielo-agua (w/w = 1/1), neutralizar con NaHCO₃ a pH ~ 9 y extraer con EtOAc tres veces según sea necesario. Las fases orgánicas combinadas se pueden lavar con salmuera, secar sobre Na₂SO₄ anhidro según sea necesario y concentrar para dar **A-3**.

Etapa 2. Una mezcla de **A-3** (aldehído o cetona disponible comercialmente o preparado a partir de la etapa 1, 1,00 eq.) y la amina **A-4** disponible comercialmente (1,50 eq.) en metanol (0,5 M) se puede agitar a temperatura ambiente durante 2 horas o hasta que se demuestre por TLC o LC-MS que la formación de imina se ha completado. A la solución de reacción se le puede añadir NaBH₄ (2,00 eq.) en porciones. La mezcla se puede agitar a temperatura ambiente hasta que la TLC o LC-MS muestre que la reducción se ha completado. La reacción se puede extinguir con agua y extraer tres veces con diclorometano, según sea necesario. La fase orgánica combinada se puede lavar con salmuera, secar con Na₂SO₄ anhidro, filtrar y concentrar a vacío para dar **A-5**.

Etapa 3. El **A-5** preparado o comercial disponible (1 eq.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, 1 eq.) y diisopropiletilamina (5 eq.) en butanol (0,4 M) se puede calentar a 110 °C durante 30 minutos o hasta que se demuestre que la reacción se ha completado. La reacción se puede enfriar y diluir con agua. La mezcla se puede extraer con diclorometano cuatro veces (según sea necesario) y los extractos combinados se pueden secar sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, la mezcla se puede concentrar bajo presión reducida y el residuo se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **A**.

Procedimiento general A alternativo:



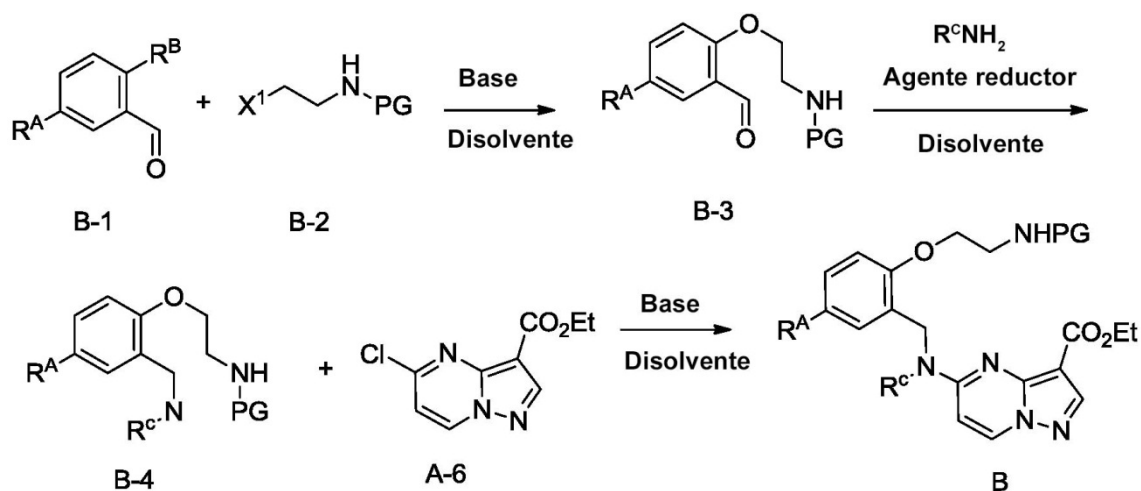
Etapa 1 de acoplamiento. La mezcla de un **AA-1** apropiadamente funcionalizado (~1,00 eq.), un reactivo de acoplamiento de vinilo apropiadamente funcionalizado (~1,00-1,50 eq.) y un catalizador de paladio (~0,05 eq.) en condiciones de reacción apropiadas se puede calentar a una temperatura apropiada (por ejemplo, ~90 °C) durante un período de tiempo apropiado bajo atmósfera inerte hasta que la TLC indique que el material de partida se ha consumido completamente. La mezcla de reacción se puede verter en H₂O según sea necesario. La mezcla se

puede extraer y la fase orgánica se puede lavar, secar, concentrar y purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice, según sea necesario, para dar **AA-2**.

Etapa 2 de acoplamiento. La mezcla de un compuesto del tipo **AA-2** (~1,00 eq.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,00 eq.) y un catalizador de paladio en condiciones de reacción apropiadas se puede calentar a una temperatura apropiada (por ejemplo, 120 °C) durante un período de tiempo apropiado bajo atmósfera inerte hasta que la TLC indique que el material de partida se ha consumido completamente. La mezcla de reacción se puede verter en H₂O según sea necesario. La mezcla se puede extraer y la fase orgánica se puede lavar, secar, concentrar y purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice, según sea necesario, para dar **AA-3**.

Etapa 3. A una mezcla de **AA-3** (~1,00 eq.) y 4-metilbencenosulfonohidracida (en exceso molar) en un disolvente adecuado se puede añadir una base apropiada (en exceso molar) a una temperatura apropiada bajo atmósfera inerte. La mezcla se puede calentar a una temperatura apropiada (por ejemplo, 65 °C) y agitar durante un periodo de tiempo apropiado hasta que la TLC indique que la reacción se ha completado. La mezcla se puede enfriar y concentrar bajo presión reducida según sea necesario. La mezcla de reacción concentrada se puede diluir con agua según sea necesario y se puede extraer. La fase orgánica combinada se puede lavar, secar, filtrar, concentrar a vacío y purificar para dar **AA-4**.

Procedimiento general B:

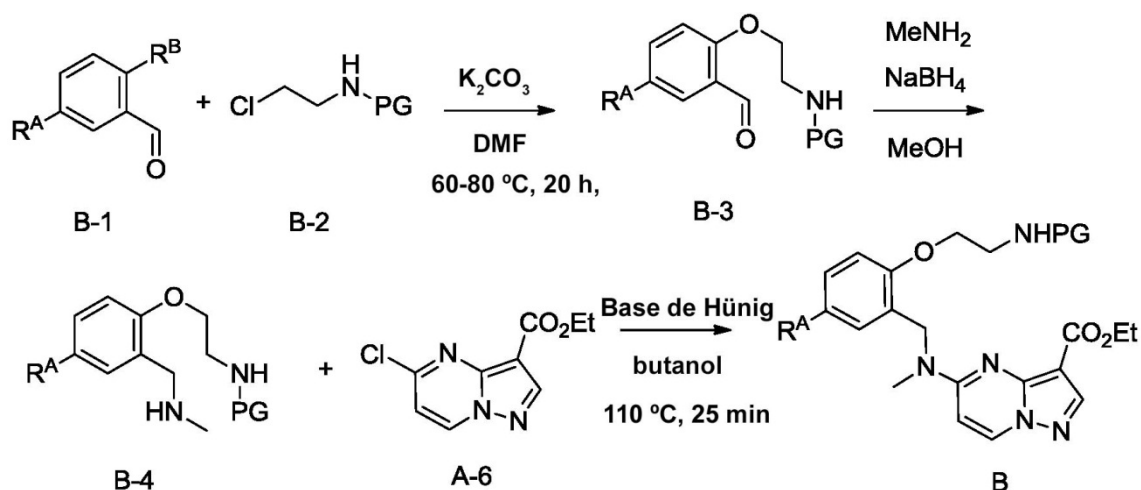


Etapa 1. Una solución de aldehído **B-1** (~1,0 eq.) donde R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, **B-2** (~1,0 eq.) donde X^1 es un grupo saliente y PG es un grupo protector, una base adecuada (en exceso molar) y un catalizador en un disolvente adecuado se puede calentar y agitar durante un periodo de tiempo apropiado hasta que la reacción se complete. Se puede añadir **B-2** adicional y se puede calentar adicionalmente según sea necesario. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer y los extractos combinados se pueden lavar, secar y concentrar bajo presión reducida, según sea necesario. El producto de reacción bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-3**.

Etapa 2. El aldehído **B-3** (~1,0 eq.) y una amina apropiadamente funcionalizada (~2,0-4,0 eq.) donde R^C es un grupo compatible con las condiciones de reacción descritas en el presente documento en un disolvente apropiado se pueden calentar y agitar durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y se puede añadir un agente reductor adecuado (~1,0 eq.). La mezcla se puede agitar durante un periodo de tiempo adecuado y a continuación se puede extinguir mediante la adición de agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer con un disolvente orgánico apropiado y los extractos combinados se pueden lavar, secar y concentrar bajo presión reducida, según sea necesario. El producto de reacción bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida según sea necesario para proporcionar **B-4**.

Etapa 3. El compuesto **B-4** (~1,0 eq.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,0 eq.) y una base adecuada (en exceso molar) en un disolvente adecuado se pueden calentar durante un periodo de tiempo apropiado. La reacción se puede enfriar y diluir con agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer con un disolvente orgánico adecuado y los extractos combinados se pueden secar y concentrar bajo presión reducida según sea necesario. El producto de reacción bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B1**.

En algunos modos de realización ejemplares, el Procedimiento general B se puede llevar a cabo como sigue:

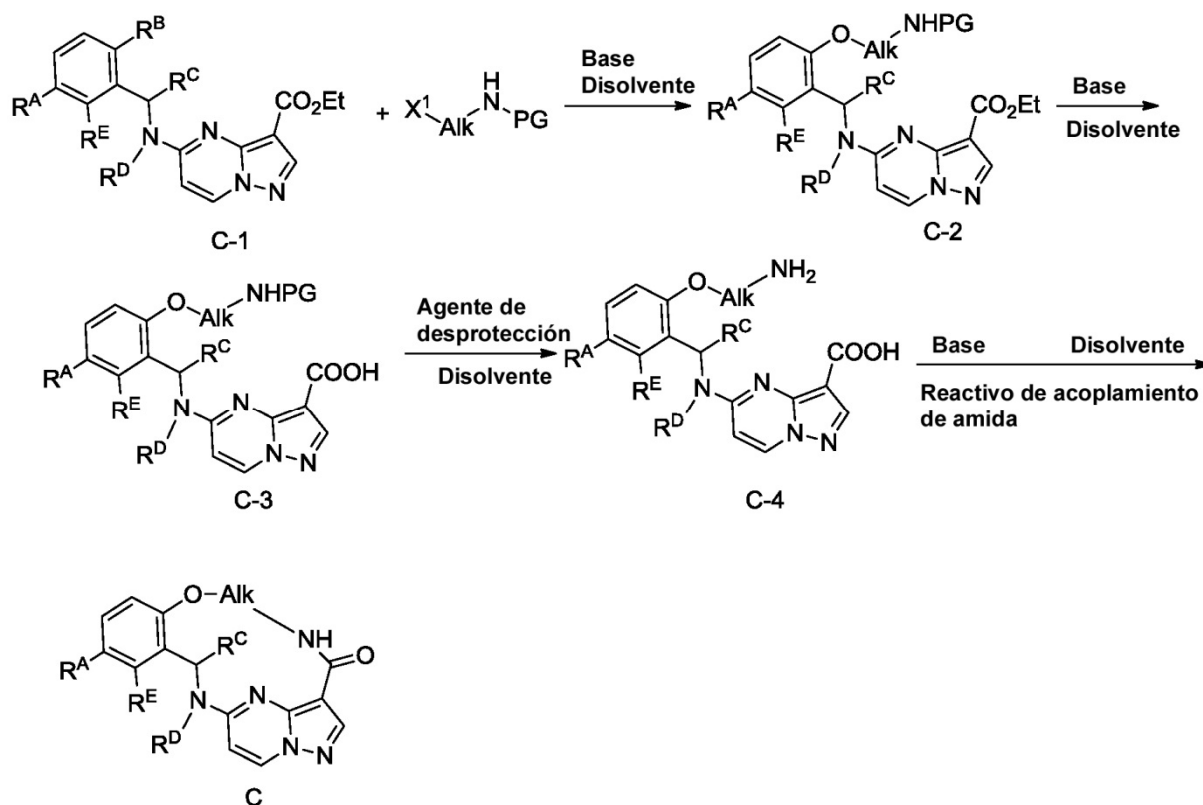


5 Etapa 1. Una solución de aldehído **B-1** (~1,0 eq.) donde R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, **B-2** (~1,0 eq.) donde X^1 es un grupo saliente y PG es un grupo protector, carbonato de potasio (en exceso molar) y yoduro de potasio (cantidad catalítica) en DMF se puede calentar a 60 °C y agitar durante ~15 horas. Se puede añadir cloruro de **B-2** adicional y se puede calentar adicionalmente a 80 °C según sea necesario hasta que se demuestre que la reacción se ha completado. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y diluir mediante la adición de agua (250 ml) según sea necesario. La mezcla se puede extraer con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos combinados se pueden lavar con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se pueden secar con sulfato de sodio y se pueden concentrar bajo presión reducida según sea necesario. El producto de reacción bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-3**.

15 Etapa 2. El aldehído **B-3** (~1,0 eq.) y metilamina (~2,5 eq.) en metanol se pueden calentar a 60 °C y agitar durante ~1 hora. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y se puede añadir borohidruro de sodio (~1,0 eq.). La mezcla se puede agitar durante ~30 minutos y a continuación se puede extinguir mediante la adición de agua (200 ml) según sea necesario. La mezcla se puede extraer con diclorometano y los extractos combinados se pueden lavar con salmuera (50 ml), se pueden secar con sulfato de sodio y concentrar bajo presión reducida según sea necesario. El producto de reacción bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-4**.

20 Etapa 3. La amina **B-4** (~1,0 eq.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,0 eq.) y la base de Hünig (en exceso molar) en butanol se pueden calentar a 110 °C durante ~25 minutos. La reacción se puede enfriar y diluir con agua (250 ml). La mezcla se puede extraer con diclorometano y los extractos combinados se pueden lavar con salmuera (50 ml), se pueden secar con sulfato de sodio según sea necesario. La mezcla se puede concentrar bajo presión reducida según sea necesario. El producto de reacción bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B**.

25 Procedimiento general C:



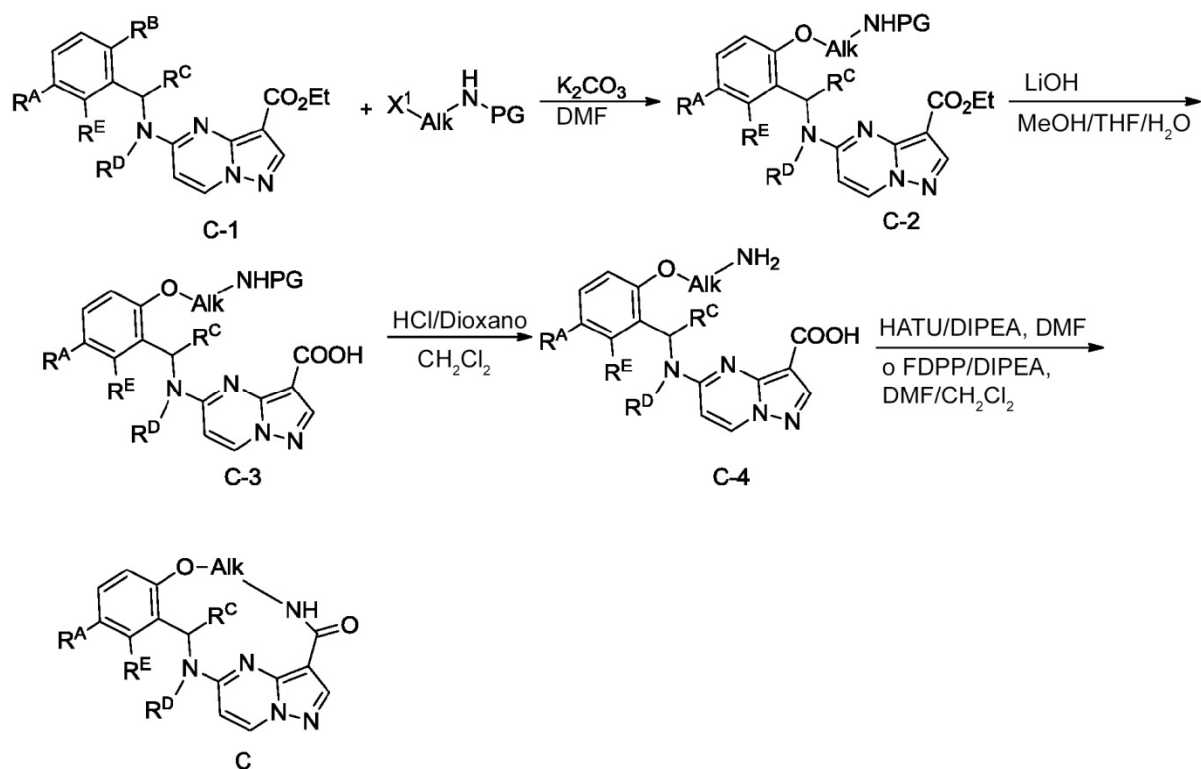
Etapa 1. A una solución de **C-1** (~1,0 eq.) donde R^A , R^B , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, X^1 -AlkNHPG (~1,5-2,0 eq.) donde X^1 es un grupo saliente, Alk es un grupo alquilo apropiadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en un disolvente adecuado se puede añadir una base adecuada (~3,0 eq.). La mezcla se puede calentar a una temperatura apropiada durante un periodo de tiempo apropiado bajo atmósfera inerte hasta que el LC-MS muestre la conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente, diluir con agua y extraer con un disolvente orgánico adecuado según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice según sea necesario para dar **C-2**.

Etapa 2. A una solución de **C-2** (1 eq.) donde R^A , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, Alk es un grupo alquilo apropiadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en un disolvente adecuado se puede añadir una base adecuada (en exceso molar). La solución se puede calentar a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo apropiado. La reacción se puede neutralizar con un ácido adecuado a $\text{pH} < 5$ y la mezcla de reacción se puede extraer con un disolvente orgánico adecuado. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar y secar según sea necesario. La mezcla bruta del producto de reacción se puede filtrar, concentrar bajo presión reducida y secar a alto vacío según sea necesario para proporcionar **C-3**.

Etapa 3. A una solución de **C-3** (~1,0 eq.) en un disolvente orgánico adecuado se puede añadir un ácido adecuado (~4 eq.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0°C). La mezcla de reacción se puede agitar a una temperatura apropiada durante un periodo de tiempo apropiado hasta que se demuestre por LC-MS que la reacción se ha completado. El producto bruto se puede filtrar, lavar y secar a alto vacío para proporcionar un **C-4**.

Etapa 4a: A una solución de **C-4** (~1,0 eq.) en un disolvente adecuado se puede añadir una base adecuada (en exceso molar). La solución se puede enfriar en un baño de agua con hielo y se puede añadir un agente de acoplamiento adecuado (~1,5 eq.) para producir un éster activado. La solución se puede llevar a temperatura ambiente lentamente y agitar hasta que se demuestre por LC-MS que el material de partida se ha convertido en el producto deseado. La mezcla se puede diluir con agua y extraer con un disolvente orgánico adecuado según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar, secar y concentrar bajo presión reducida según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar mediante una cromatografía en columna en gel de sílice para dar **C**.

En algunos modos de realización ejemplares, el Procedimiento general C se puede llevar a cabo como sigue:



5 Etapa 1. A una solución de **C-1** (~1,0 eq.) donde R^A , R^B , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, X^1 -AlkNHPG (~1,5-2,0 eq.) donde X^1 es un grupo saliente, Alk es un grupo alquilo apropiadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en DMF (0,5 M) se puede añadir K_2CO_3 (~3,0 eq.). La mezcla se puede calentar a ~80 °C durante ~2 horas o hasta que se pueda demostrar por LC-MS la conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente, diluir con agua según sea necesario y extraer tres veces con EtOAc según sea necesario. Las fases orgánicas combinadas se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (5-100 %, 10 V.C.) para dar **C-2**.

15 Etapa 2. A una solución de **C-2** (~1 eq.) en metanol/THF/ H_2O (3:1:1, 0,2 M) se puede añadir $LiOH \cdot H_2O$ (~5,0 eq.). La solución se puede calentar a ~70 °C durante ~2 horas. La reacción se puede neutralizar a ~0 °C con HCl ac. (2 M) a pH < 5 y se puede extraer cuatro veces con CH_2Cl_2 según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con salmuera y se pueden secar sobre Na_2SO_4 según sea necesario. La mezcla bruta del producto se puede filtrar, concentrar bajo presión reducida y secar a alto vacío según sea necesario para proporcionar **C-3**.

20 Etapa 3. A una solución de **C-3** (~1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,25 M) se pueden añadir HCl en dioxano (4 M, ~4 eq.) a ~0 °C. La reacción se puede agitar y dejar que pase de 0 °C a temperatura ambiente durante aproximadamente 27 horas o hasta que se demuestre por LC-MS que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción resultante se puede filtrar, lavar con CH_2Cl_2 y secar a alto vacío según sea necesario para proporcionar **C-4**.

25 Etapa 4a: Ciclización con HATU. A una solución de **C-4** (~1,0 eq.) en ~10 ml de DMF (~0,005 M) se puede añadir DIPEA (~5,0 eq.). La solución se puede enfriar en un baño de agua con hielo y se puede añadir HATU (~1,5 eq.). Se puede dejar que la solución alcance temperatura ambiente y se puede agitar hasta que se pueda demostrar por LC-MS la conversión completa del material de partida en el producto deseado. La mezcla se puede diluir con agua y extraer tres veces con EtOAc según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar bajo presión reducida según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-5 % MeOH/DCM) para dar **C**.

30 Etapa 4b: Ciclización con FDPP. A una solución de DIPEA (~5 eq.) en DMF/ CH_2Cl_2 (3:1, ~0,005 M) se puede añadir **C-4** (~1,00 eq.). Después de que el **C-4** se disuelva completamente, se puede añadir difenilfosfinito de pentafluorofenilo (FDPP, ~1,05 eq.). La reacción de acoplamiento se puede dejar en agitación durante 30 minutos o hasta que la LC-MS demuestre que la reacción se ha completado. La solución de reacción se puede diluir con CH_2Cl_2 , lavar tres veces con agua, solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M) y salmuera, se pueden secar sobre Na_2SO_4 según sea necesario. Después de la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se puede purificar por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (0-5 %) para proporcionar **C**.

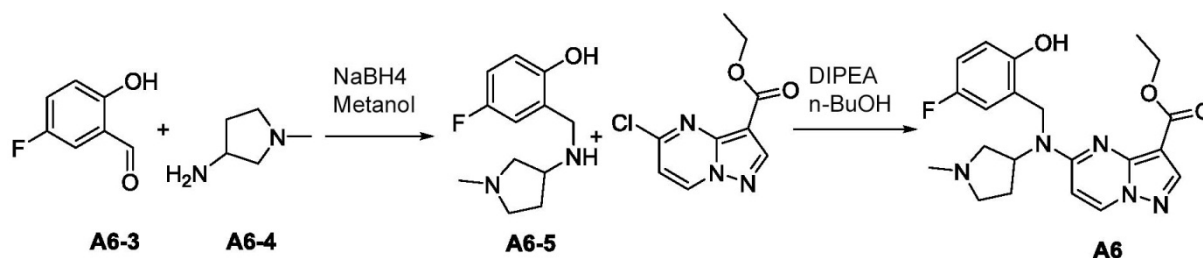
EJEMPLOS

5 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la invención. Un experto en la técnica reconocerá que las siguientes reacciones y esquemas sintéticos se pueden modificar mediante la elección de materiales de partida y reactivos adecuados para acceder a otros compuestos de Fórmula (I) o (I-A). Estos compuestos se incluyen en la invención en la medida en que están abarcados por la Fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1. Los grupos heteroaromáticos bicíclicos con funcionalidad adecuada para su uso en los procedimientos sintéticos están disponibles comercialmente.

Abreviaturas Los ejemplos descritos en el presente documento usan materiales, incluyendo los descritos por las siguientes abreviaturas conocidas por los expertos en la técnica:

Abreviatura	Nombre
TLC	cromatografía de capa fina
PLC	cromatografía preparativa de líquidos
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
LCMS, LC-MS	cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
LRESIMS	espectrometría de masas de ionización por electrospray de baja resolución
ELISA	ensayo de inmunoadsorción enzimática
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
DIPEA, DIEA	diisopropiletilamina
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
THF	tetrahidrofurano
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
TBSCI	cloruro de terc-butildimetilsililo
DMF	N,N-dimetilformamida
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
ACN	acetonitrilo
EtOAc	acetato de etilo
DTAD	azodicarboxilato de di-terc-butilo
FDFP	difenilfosfinato de pentafluorofenilo
FBS	suero fetal bovino
BSA	seroalbúmina bovina
PBS	tampón fosfato salino
DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
RIPA	ensayo de radioinmunoprecipitación
HEPES	(4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinanosulfónico)

10 Ejemplo A6

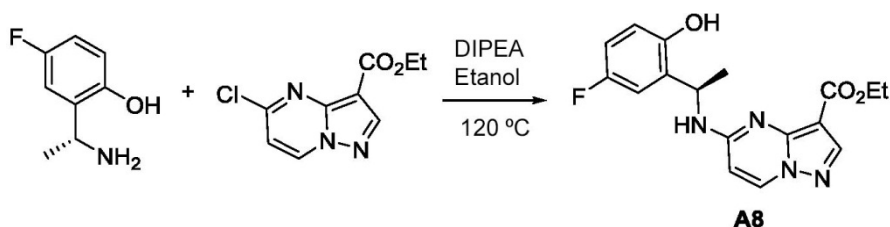


Etapa 1. A una solución de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (500,00 mg, 3,57 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (20,00 ml) se añadió 1-metilpirrolidin-3-amina (357,43 mg, 3,57 mmol, 1,00 eq.) en una porción a 16 °C en atmósfera de N₂.

Se agitó la mezcla a 16 °C durante 10 horas en atmósfera de N₂. A continuación, se añadió NaBH₄ (270,00 mg, 7,14 mmol, 2,00 eq.) y la mezcla se agitó a 16 °C durante 6 horas en atmósfera de N₂. La TLC (DCM:MeOH = 15:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar A6-5 (350,00 mg, 1,56 mmol, 43,71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 6,94 (dd, *J* = 2,7, 9,3 Hz, 1H), 6,86 (dt, *J* = 3,0, 8,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 4,7, 8,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,24-3,09 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 7,1, 8,8 Hz, 1H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 4H), 2,05-1,82 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 1H).

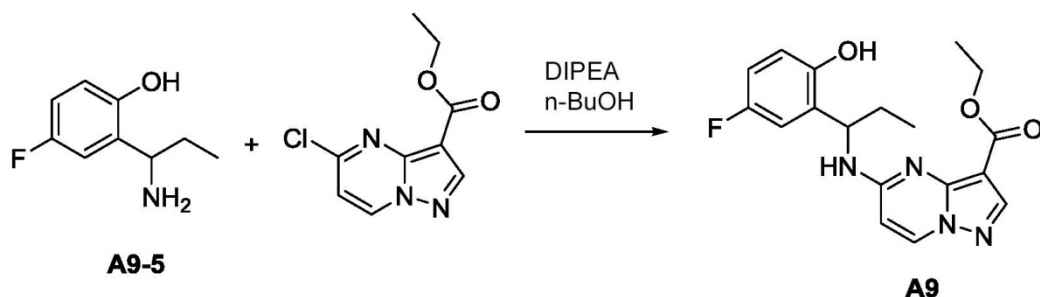
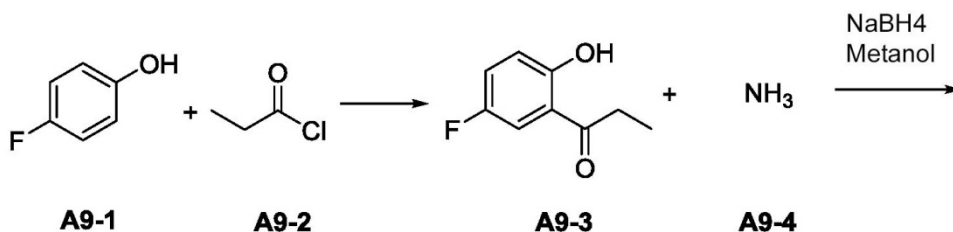
Etapa 2. A una solución de A6-5 (300,00 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq.) y 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de etilo (302,34 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq.) en *n*-BuOH (40,00 ml) se añadió DIPEA (1,04 g, 8,04 mmol, 6,00 eq.) a 16 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 120 °C durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La mezcla se purificó mediante PLC preparativa para dar la sal de ácido fórmico de A6 (290,00 mg, 701,43 μmol, 52,35 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A8



A una solución de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,25 g, 5,54 mmol) y la sal HCl de (*R*)-2-(1-aminoetil)-4-fluorofenol (adquirida a NetChem, Inc.) en EtOH (15,83 ml) se añadió base de Hunig (3,58 g, 27,70 mmol) y se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La reacción se sometió a evaporación rotatoria hasta sequedad, se suspendió en agua y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (40 g), 0-5 % de metanol en diclorometano) proporcionó A8 (1,89 g, 5,49 mmol, 99 % de rendimiento).

Ejemplo A9

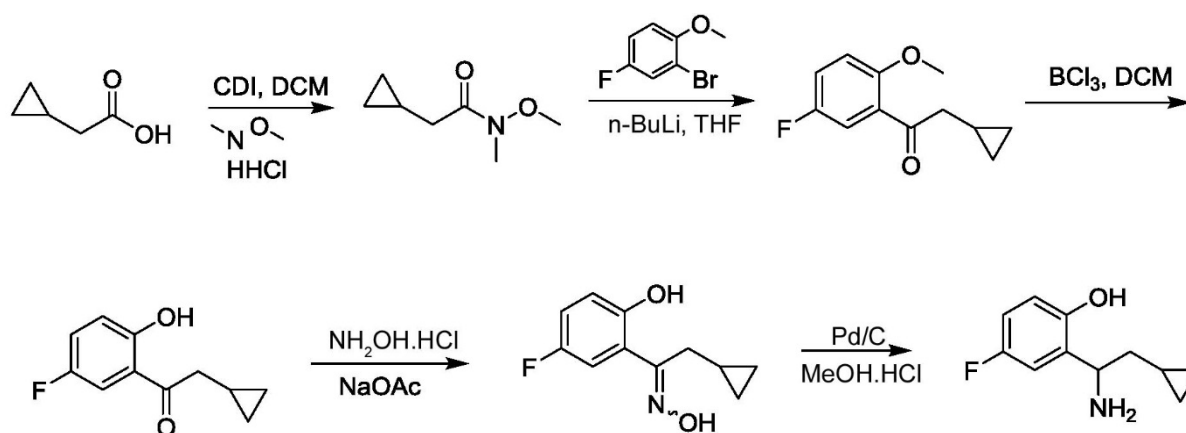


Etapa 1. A una solución de 4-fluorofenol (2,00 g, 17,84 mmol, 1,00 eq.) en TfOH (30,00 ml) se añadió cloruro de propanoilo (1,65 g, 17,84 mmol, 1,00 eq.) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 horas hasta que la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en hielo-agua (p/p = 1/1) (120 ml), se neutralizó con NaHCO₃ para obtener pH ~ 9 y se extrajo con EtOAc (120 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar A9-3 (1,80 g, 10,70 mmol, 59,98 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12,09 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 4,5, 9,0 Hz, 1H), 3,02 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. Se burbujeó amoniaco gas en MeOH (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos. Se añadió A9-3 (1,00 g, 5,95 mmol, 1,00 eq.) a la solución y se agitó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (1,63 g, 7,14 mmol, 1,20 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. A continuación, se añadió NaBH_4 (449,93 mg, 11,89 mmol, 2,00 eq.). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas hasta que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente. El residuo se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó con HCl (1 M) a $\text{pH} \sim 1$ y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se añadió bicarbonato de sodio a la fase acuosa para ajustar el pH a ~ 9 y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar A9-5 (310,00 mg, 1,83 mmol, 30,79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,86 (dt, $J = 3,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,67 (dd, $J = 2,9, 8,9$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Etapa 3. A9-5 se acopló con 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo en presencia de DIPEA en *n*-BuOH para proporcionar A9 como se describe en el Procedimiento general A.

Ejemplo A13-5: Preparación de 2-(1-amino-2-ciclopropil)etil-4-fluorofenol



15

A13-5

Etapa 1. A una mezcla de ácido 2-ciclopropilacético (4,47 g, 44,60 mmol, 1,00 eq.) en DCM (150,00 ml) se añadió CDI (7,96 g, 49,10 mmol, 1,10 eq.) en una porción a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. A continuación, se añadió clorhidrato de *N*-metoximetanamina (4,79 g, 49,06 mmol, 1,10 eq.). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante otras 12 horas. La reacción se extinguió con ácido clorhídrico acuoso 1 N (50 ml) y se separó en fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado al 50 % (50 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 2-ciclopropil-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (6,00 g, 41,91 mmol, 93,96 % de rendimiento) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,65 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,13-1,02 (m, 1H), 0,57-0,49 (m, 2H), 0,19-0,11 (m, 2H).

Etapa 2. A una mezcla de 2-ciclopropil-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (6,00 g, 29,27 mmol, 1,00 eq.) en THF (100,00 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 12,88 ml, 1,10 eq.) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min. A continuación, la mezcla se trató con 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno (4,19 g, 29,27 mmol, 1,00 eq.) en THF (20 ml) durante un período de 20 min. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, se dejó que la mezcla alcanzara $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante una hora más. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en una solución acuosa de HCl al 10 % (100 ml) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1, 10/1) para dar 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona (2,4 g, 39,38 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,42 (dd, $J = 3,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J = 3,3, 7,5, 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 4,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,91-3,85 (m, 3H), 2,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,18-1,05 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,20-0,09 (m, 2H).

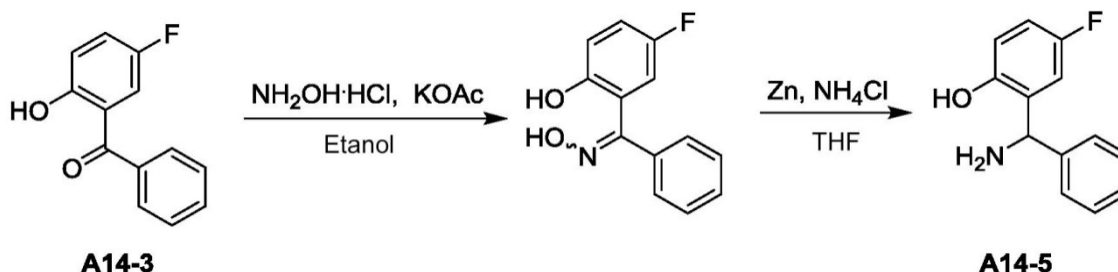
Etapa 3. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona (500,00 mg, 2,40 mmol, 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió BCl_3 (1 M, 3,00 ml, 1,25 eq.) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. Se dejó que la mezcla alcanzara $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se vertió en agua con hielo ($p/p = 1/1$) (10 ml) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (430,00 mg, 2,21 mmol, 92,3 % de rendimiento) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12,12 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 3,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 3,0, 7,8, 9,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 4,5, 9,3$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,23-1,11 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 2H), 0,25 (q, $J = 5,0$ Hz, 2H).

45

Etapa 4. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (400,00 mg, 1,92 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (20,00 ml) se añadió NH₂OH.HCl (160,18 mg, 2,31 mmol, 1,20 eq.) y AcONa (189,09 mg, 2,31 mmol, 1,20 eq.) a 25 °C en atmósfera de N₂ durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La reacción se extinguió con agua y a continuación se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto puro 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona oxima (400,00 mg, 1,79 mmol, 93,32 % de rendimiento) como un sólido blanco. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona oxima (260,00 mg, 1,16 mmol, 1,00 eq.) en MeOH/HCl (10,00 ml, 4 N) se añadió Pd-C (10 %, 100 mg) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H₂ varias veces. Se agitó la mezcla bajo H₂ (50 psi) a 50 °C durante 12 horas. La LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-(1-amino-2-ciclopropiletil)-4-fluorofenol (200,00 mg, 955,75 μmol, 82,39 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,44-9,82 (m, 1H), 8,52 (s. a., 2H), 7,36 (dd, *J* = 2,8, 9,5 Hz, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 0,67-0,55 (m, 1H), 0,43-0,28 (m, 2H), 0,12-0,06 (m, 1H), (-0,03)-(-0,09) (m, 1H).

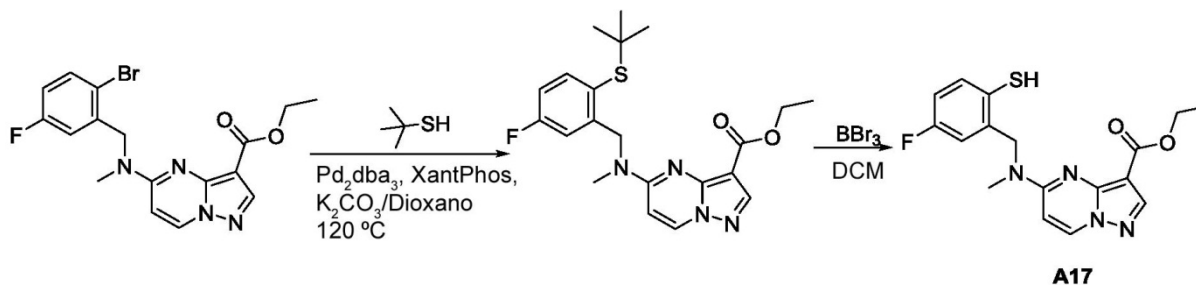
Ejemplo A 14-5: Preparación de 2-(amino(fenil)metil)-4-fluorofenol



Etapa 1. A una solución de A14-3 (2,00 g, 9,25 mmol, 1,00 eq.) y AcOK (1,10 g, 11,20 mmol, 1,20 eq.) en etanol (30,00 ml) se añadió NH₂OH.HCl (642,80 mg, 9,25 mmol, 1,00 eq.) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 30 minutos, a continuación se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar (5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metanona oxima (1,50 g, 6,49 mmol, 70,13 % rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,50-7,37 (m, 5H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,71 (dd, *J* = 2,9, 8,9 Hz, 1H).

Etapa 2. A una mezcla de (5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metanona oxima (900,00 mg, 4,18 mmol, 1,00 eq.) y Zn en polvo (1,09 g, 16,73 mmol, 4 eq.) en THF (10,00 ml) se añadió NH₄Cl (2,24 g, 41,82 mmol, 10,00 eq.) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 30 minutos, a continuación se calentó a 60 °C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar A14-5 (630,00 mg, 2,90 mmol, 69,38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 4,9, 8,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H).

Ejemplo A17

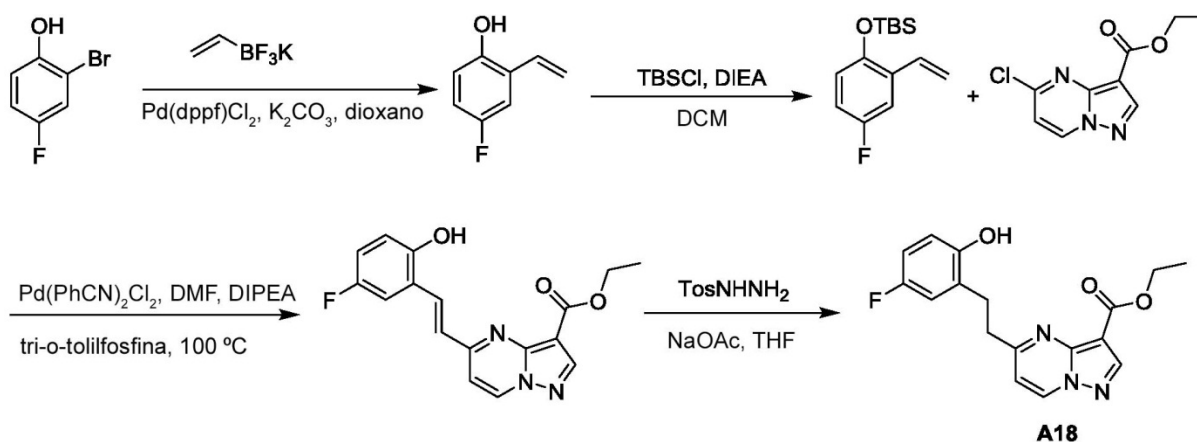


Etapa 1. A una solución de 5-((2-bromo-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (preparada de acuerdo con el Procedimiento general A) (300,00 mg, 0,736 mmol, 1,00 eq.), 2-metilpropano-2-tiol (166,10 mg, 1,84 mmol, 2,50 eq.), Pd₂(dba)₃ (84,72 mg, 0,147 mmol, 0,20 eq.) en dioxano (8,00 ml) se añadió XantPhos (127,87 mg, 0,221 mmol, 0,30 eq.) y K₂CO₃ (101,81 mg, 0,736 mmol, 1,00 eq.). La mezcla se desgasificó y se calentó a 120 °C durante 24 horas en atmósfera de N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió

en H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 a 1:1) para dar 5-((2-(terc-butiltio)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (200,00 mg, 0,48 mmol, 65,18 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,34 (s, 1H), 8,29 (s. a., 1H), 7,60 (dd, *J* = 5,9, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,29 (s. a., 2H), 5,00 (s. a., 2H), 4,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (s. a., 3H), 1,36-1,20 (m, 12H).

Etapa 2. A una solución de 5-((2-(terc-butiltio)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (300,00 mg, 0,720 mmol, 1,00 eq.) en DCM (8,00 ml) se añadió BBr₃ (902,21 mg, 3,60 mmol, 5,00 eq.) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2,5 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μm; condiciones: HCl al 0,05 % en ACN) y se liofilizó para dar la sal de HCl de A17 (38,00 mg, 0,098 mmol, 13,61 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A18



Etapa 1. La mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (10,00 g, 52,36 mmol, 1,00 eq.), sal de potasio de trifluoro(vinil)borano (9,84 g, 66,50 mmol, 1,27 eq.), Cs₂CO₃ (51,18 g, 157,08 mmol, 3,00 eq.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,84 g, 2,62 mmol, 0,05 eq.) en THF (90,00 ml) y H₂O (10,00 ml) se desgasificó y a continuación se calentó a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó con una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc/éter de petróleo = 1/30) para dar 4-fluoro-2-vinilfenol (3,50 g, 25,34 mmol, 48,39 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,12 (dd, *J* = 3,0, 9,5 Hz, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H).

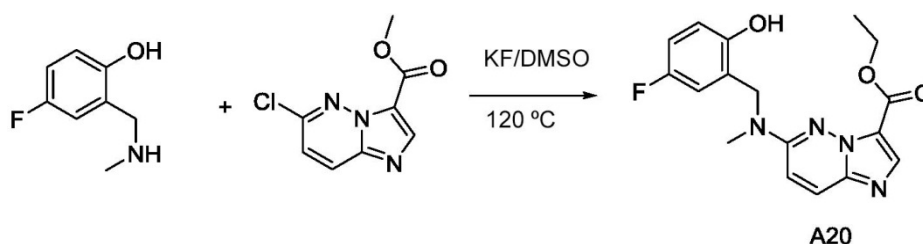
Etapa 2. La mezcla de 4-fluoro-2-vinilfenol (1,95 g, 14,12 mmol, 1,00 eq.), TBSCl (6,38 g, 42,35 mmol, 3,00 eq.) y 1H-imidazol (5,77 g, 84,70 mmol, 6,00 eq.) en DCM (20,00 ml) se agitó a 20 °C durante 5 horas en atmósfera de N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluida con éter de petróleo para dar tri-butil(4-fluoro-2-vinilbencil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, 64,54 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3. La mezcla de tri-butil(4-fluoro-2-vinilbencil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, 1,00 eq.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (2,06 g, 9,11 mmol, 1,00 eq.), Pd(PhCN)₂Cl₂ (118,20 mg, 0,455 mmol, 0,05 eq.) y tris-*o*-tolilfosfano (277,36 mg, 0,911 mmol, 0,10 eq.), DIPEA (7,07 g, 54,68 mmol, 6,00 eq.) en DMF (25,00 ml) se desgasificó y a continuación se calentó a 120 °C durante 24 horas en atmósfera de N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo = 1:3) para dar (*E*)-5-(5-fluoro-2-hidroxiestiril)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,26 mmol, 24,86 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9,29 (s. a., 1H), 8,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,28 (s. a., 1H), 7,84 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,20-7,04 (m, 3H), 6,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,30-1,19 (m, 3H).

Etapa 4. A una mezcla de (*E*)-5-(5-fluoro-2-hidroxiestiril)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (378,22 mg, 1,04 mmol, 1,00 eq.) y 4-metilbencenosulfonohidracida (3,29 g, 17,68 mmol, 17,00 eq.) en THF (4,00 ml) se añadió

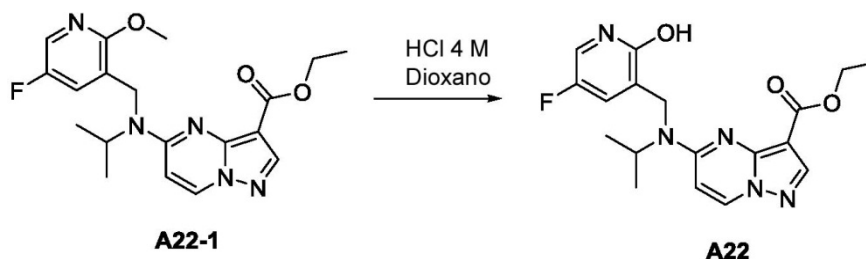
NaOAc (1,71 g, 20,80 mmol, 20,00 eq.) en una porción a 20 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a continuación a 65 °C y se agitó durante 12 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró bajo presión reducida a 45 °C. Se añadió agua (100 ml) al residuo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250 x 50 mm x 10 μm, FA al 0,225 % en ACN) para dar A18 (120,00 mg, 0,347 mmol, 33,42 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A20



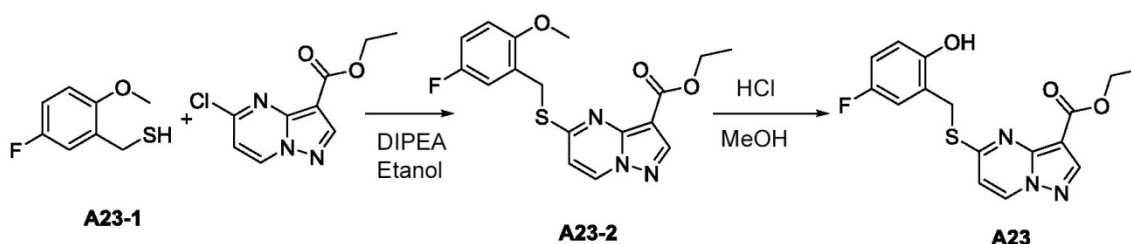
- 10 A una mezcla de 4-fluoro-2-metilaminometil-fenol (305,2 mg, 1,97 mmol) y éster etílico del ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (230 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió KF (180 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre
- 15 Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó a continuación en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50 %, 10 V.C.) para dar el producto deseado como un sólido blanco (240 mg, 69 %).

Ejemplo A22



- 20 Se preparó A21-1 de acuerdo con el Procedimiento general A. A una solución de A22-1 (150 mg, 0,387 mmol) en etanol (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la solución de reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas. Se evaporaron los disolventes y el residuo se neutralizó con Et₃N y se purificó en un cartucho de gel de sílice eluyendo con metanol/CH₂Cl₂ (0-12,5 %) para proporcionar A22 (144 mg, 100 %).

Ejemplo A23



- 25 Etapa 1. A una mezcla de (5-fluoro-2-metoxifenil)metanotiol (496,1 mg, 2,88 mmol) y éster etílico del ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (650,0 mg, 2,88 mmol) en etanol (14,4 ml) se añadió DIPEA (1,12 g, 8,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (120 g) eluyendo con EtOAc/hexano (0-50 %) para dar **A23-2** (560 mg, 54 % de rendimiento). **A23-2** se perdió en la columna durante la purificación.
- 30

- Etapa 2. A una solución de **A23-2** (498,7 mg, 1,38 mmol) en metanol (100 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) y la solución de reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se neutralizó con Et₃N y se purificó en un cartucho de gel de sílice eluyendo con metanol/CH₂Cl₂ (0-12,5 %) para proporcionar **A23** (470 mg, 98 %).
- 35

A1-A24 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento general A y los procedimientos descritos en el presente documento.

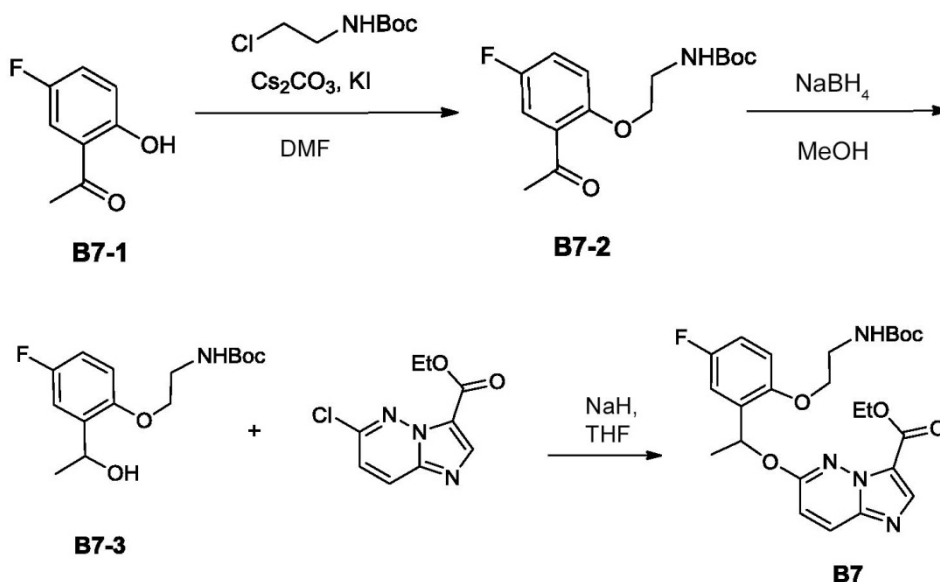
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A1		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 345,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,71 (s a., 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,98-6,87 (m, 3H), 6,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
A2		5-(etil(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 359,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,75 (s a., 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 6,95-6,86 (m, 3H), 6,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A3		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 331,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,61 (s a., 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,28 (t a., <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,51 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,20 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
A4		5-((2-hidroxi-bencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 327,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,79 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,42 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,40 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
A5		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 403,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,05-6,80 (m, 3H), 6,59 (s a., 1H), 5,06 (s a., 2H), 4,43 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s a., 2H), 1,60 (s, 1H), 1,46-1,36 (m, 9H).
A6		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 414,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,67 (s a., 2H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,83 (dt, <i>J</i> = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s a., 1H), 6,60 (s a., 1H), 5,13 (s a., 1H), 4,75-4,62 (m, 2H), 4,34 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,88 (s a., 3H), 3,41 (s a., 1H), 3,04 (s a., 3H), 2,54 (s a., 2H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A7		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 345,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,61 (s a., 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,45 (d a., <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A8		(R)-5-((1-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 345,2 (M+H) ⁺ .
A9		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)propil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 359,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,99 (s. a., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 8,8 Hz, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 6,13 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,41 (s. a., 2H), 4,57-4,40 (m, 2H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
A10		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)-2-metilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 373,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 5,1, 8,7 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,11 (t, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 4,62-4,37 (m, 2H), 2,22 (qd, <i>J</i> = 6,5, 17,1 Hz, 1H), 1,43 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H).
A11		5-((ciclopropil(5-fluoro-2-hidroxiifenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 371,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,4 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,70 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 1,42 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 4H), 0,83-0,74 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 1H), 0,57 (qd, <i>J</i> = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 0,48-0,40 (m, 1H).
A12		5-((ciclobutil(5-fluoro-2-hidroxiifenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 385,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,09 (s. a., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 8,8 Hz, 1H), 6,91-6,78 (m, 2H), 6,12 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,45 (t, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 5,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 3,8, 7,5 Hz, 1H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,45 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
A13		5-((2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 385,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,00 (s. a., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,00-6,82 (m, 3H), 6,15 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,57 (s. a., 2H), 4,52-4,40 (m, 2H), 2,01-1,77 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,72 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 0,56-0,41 (m, 2H), 0,24-0,07 (m, 2H).
A14		5-(((5-fluoro-2-hidroxiifenil)(fenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 407,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,66 (s, 1H), 8,64-8,55 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 4H), 7,25 (qd, <i>J</i> = 4,3, 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 3,1, 9,7 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,18 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 4H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A15		5-((1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 361,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,42 (s. a., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,75-5,64 (m, 1H), 5,46 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,61 (s, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A16		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 359,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,61 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 2H), 7,08 a 7,03 (m, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 1,3, 6,1 Hz, 2H), 6,45 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A17		5-((5-fluoro-2-mercaptobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 361,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,19 (s. a., 1H.), 9,09 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,48 (dt, <i>J</i> = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,29 (s. a., 2H), 4,18 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s. a., 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A18		5-(5-fluoro-2-hidroxifenetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 330,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,42 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,5 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A19		5-((5-fluoro-2-hidroxibencil)(metil)amino)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 359,2 (M+H) ⁺ .
A20		6-((5-fluoro-2-hidroxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo	MS: 345,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,00-6,86 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (qd, <i>J</i> = 7,2, 0,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (td, <i>J</i> = 7,1, 0,5 Hz, 3H).
A21		5-(((5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)metil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 346,2 (M+H) ⁺ .
A22		5-(((5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)metil)(isopropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 374,2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A23		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)tio)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 348,2 (M+H) ⁺ .
A24		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 361,2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo B7



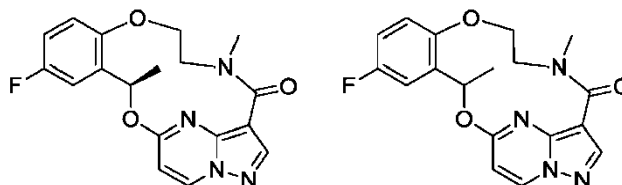
- 5 Etapa 1. A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona (773 mg, 5,0 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (1,80 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (3,26 g, 10,0 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (5 x 10 ml) hasta que la LC-MS no mostró un pico de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a continuación en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-30 %, 10 V.C.) para dar el producto deseado B7-2 como un sólido amarillento (1,1 g, 73,8 %). LC-MS (ESI) *m/z* 320,3 (M+Na)⁺.
- 10 Etapa 2. A una solución de B7-2 (1,0 g, 3,36 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (640 mg, 16,8 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h hasta que no quedó material de partida por LC-MS. La solución se diluyó a continuación con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50 %, 10 V.C.) para dar el producto deseado B7-3 como un sólido amarillo pálido (0,75 g, 75 %). LC-MS (ESI) *m/z* 322,3 (M+Na)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).
- 15 Etapa 3: A una solución de B7-3 (600 mg, 2,0 mmol) y éster terc-butílico del ácido {2-[4-fluoro-2-(1-hidroxi-etil)-fenoxi]-etil}-carbámico (450 mg, 2,0 mmol) en THF seco (40,0 ml) a -78 °C se añadió NaH (60 %, 80 mg, 2,0 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a -78 °C durante 4 h y se dejó que la mezcla alcanzara 0 °C y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se puso a continuación en el congelador a -20 °C durante la noche. La LC-MS mostró una buena conversión al producto deseado. La mezcla se extinguió a continuación con una mezcla de hielo y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó dos veces para dar el producto deseado B7 como un sólido amarillo (240 mg, 25 %):
- 20

B1-B7 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento general B y los procedimientos descritos en el presente documento.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
B1		5-((2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 488,3.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,92 (td, <i>J</i> = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,36 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41-1,35 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
B2		5-((2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 502,2 (M+H) ⁺ .
B3		5-((2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(propil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 516,3 (M+H) ⁺ .
B4		5-((2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(ciclopropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 514,2 (M+H) ⁺ .
B5		5-((2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(2-hidroxi)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 518,3 (M+H) ⁺ .
B6		5-((6-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 522,5 (M+H) ⁺ .
B7		6-(1-(2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorofenil)etoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 511,6 (M+Na) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 0,95 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,68 (q, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 4,38 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,60-3,52 (m,

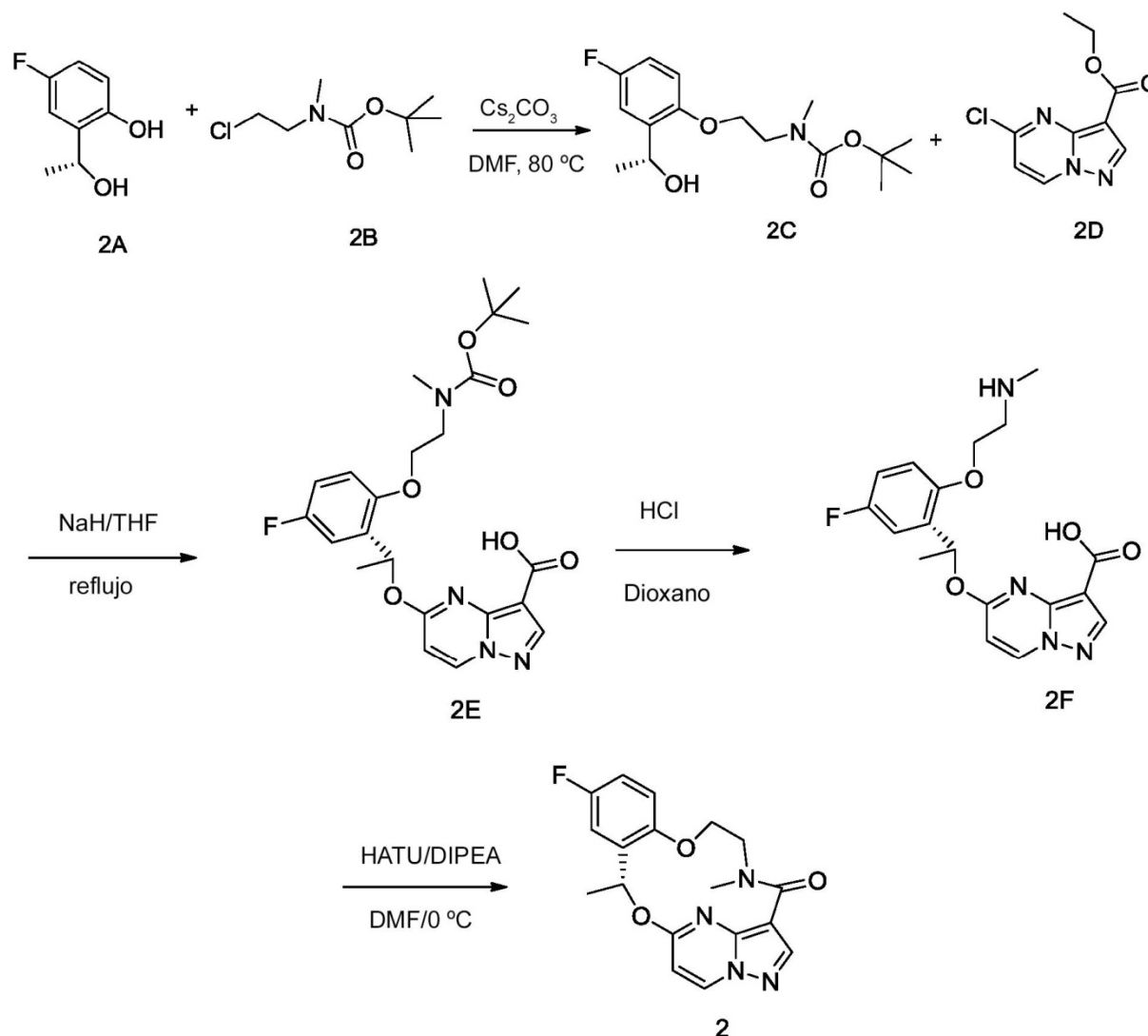
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			2H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplos 2 y 2-1.



Síntesis A:

5 El Ejemplo 2 se puede preparar como se muestra en el siguiente esquema, comenzando con materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



10 Etapa 1. A una mezcla de los compuestos 2A (1 equiv.) y 2B (1,2 equiv.) en DMF anhidro (0,2 M) se añade Cs_2CO_3 (1,5 equiv.) y la reacción se calienta en un baño de aceite a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua cinco veces, se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de la condensación, el residuo se purifica en una columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 2C.

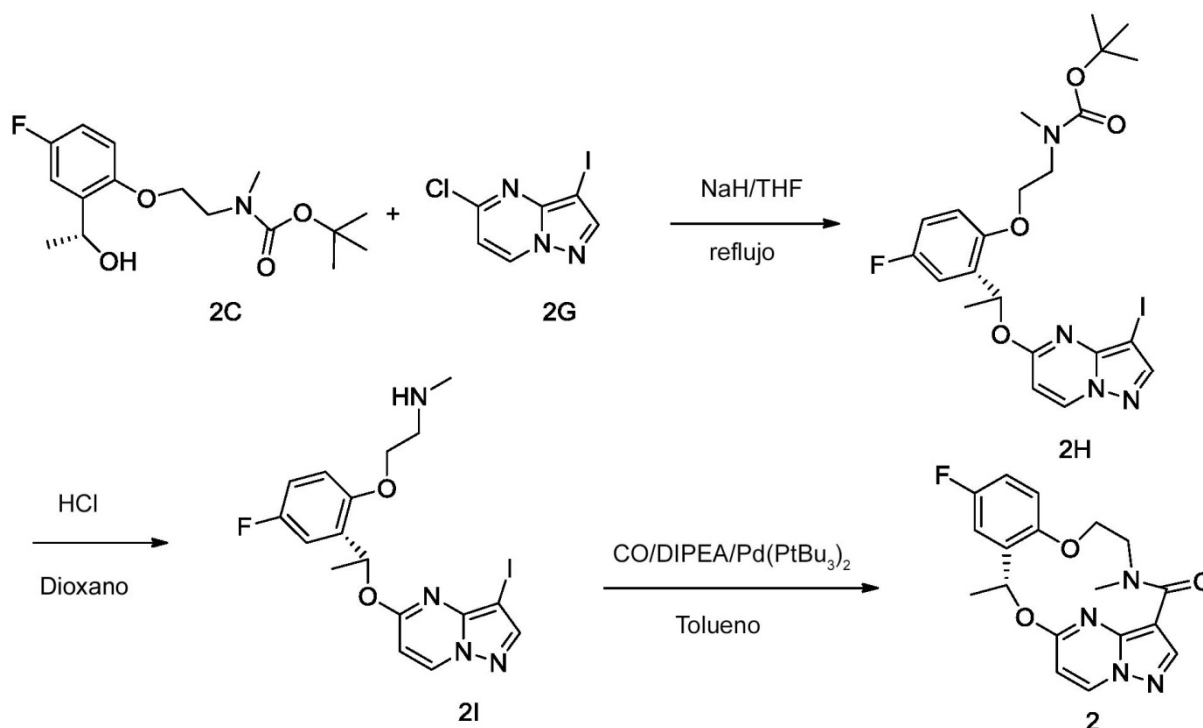
5 Etapa 2. A una solución del compuesto 2C (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M) se añade NaH (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla se añade el compuesto 2D y la reacción se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con una porción de agua (1/3 del volumen de THF) y NaOH (3 equiv.). La mezcla se agita y se calienta a 70 °C durante 2 horas o hasta que el éster se hidroliza completamente al ácido correspondiente. Después del enfriamiento, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se neutraliza a pH~5. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua tres veces y se seca a vacío para proporcionar el compuesto 2E, que se usa sin purificación adicional.

10 Etapa 3. A una solución del compuesto 2E (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 M) se añade HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que el compuesto 2E se convierte completamente en el compuesto 2F. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 2F.

15 Etapa 4. Una solución del compuesto 2F (1 equiv.) y DIPEA (10 equiv.) en DMF (0,2 M) se añade gota a gota a una solución de HATU (1,4 equiv.) en DMF (0,1 M) a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a 0 °C durante otros 30 minutos. Se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ saturado dos veces, a continuación con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el Ejemplo 2.

Síntesis B:

20 Los Ejemplos 2 y 2-1 también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:

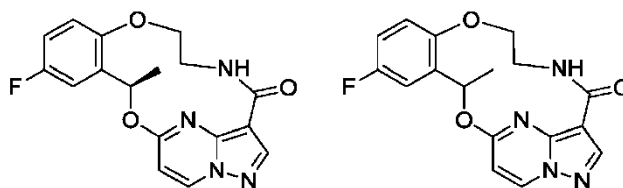


Etapa 1. El compuesto 2C se hace reaccionar con el compuesto 2G en las condiciones descritas en la Síntesis A, Etapa 2, para proporcionar el compuesto 2H.

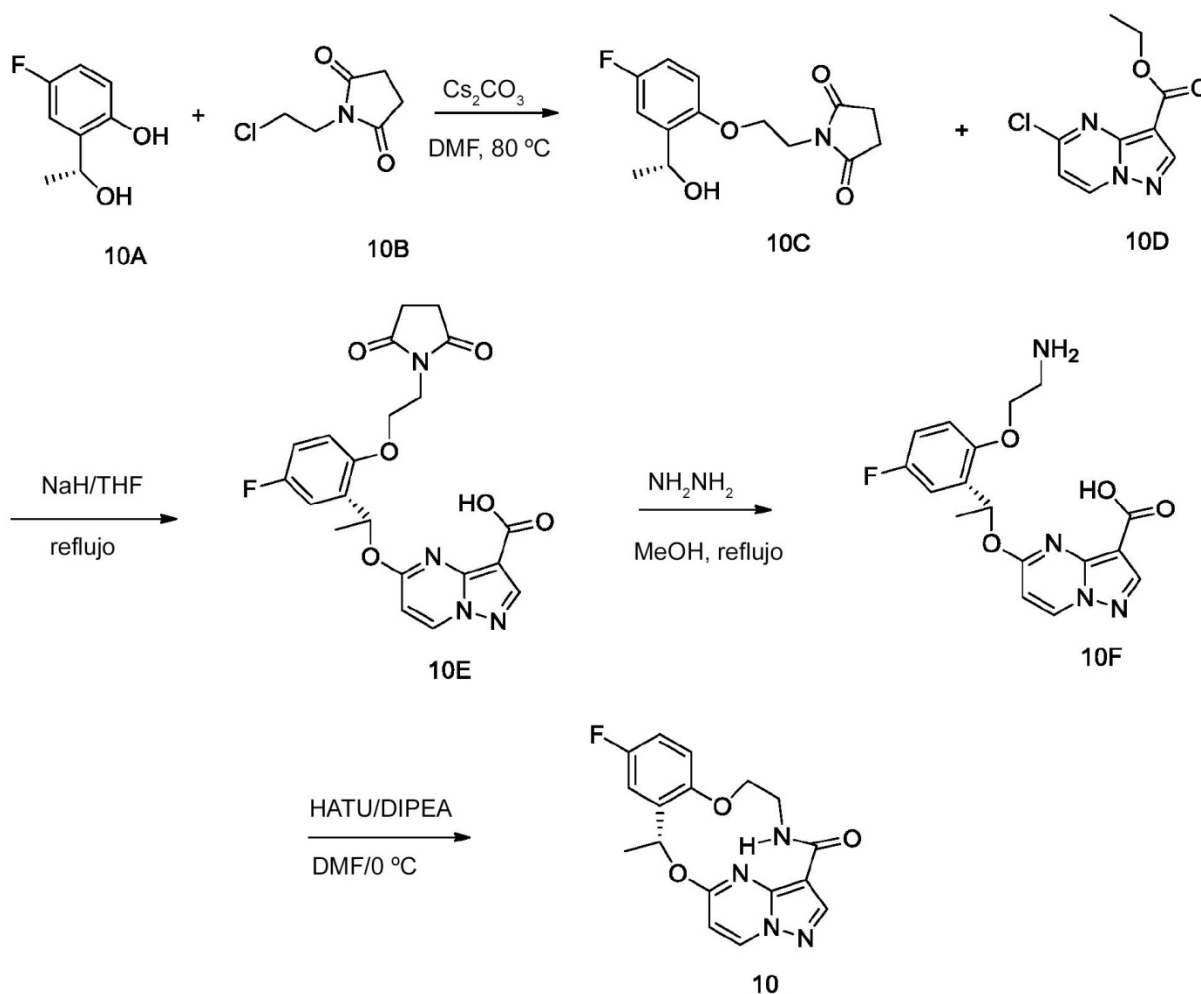
Etapa 2. El compuesto 2H se convierte en el compuesto 2I en las condiciones descritas en la Síntesis A, Etapa 3.

25 Etapa 3. A una solución del compuesto 2I (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) se añade Pd(PtBu₃)₂ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C bajo 4 bar de CO durante la noche y, a continuación, se concentra. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el Ejemplo 2.

Ejemplos 10 y 10-1.



Los Ejemplos 10 y 10-1 se pueden preparar como se muestra en el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



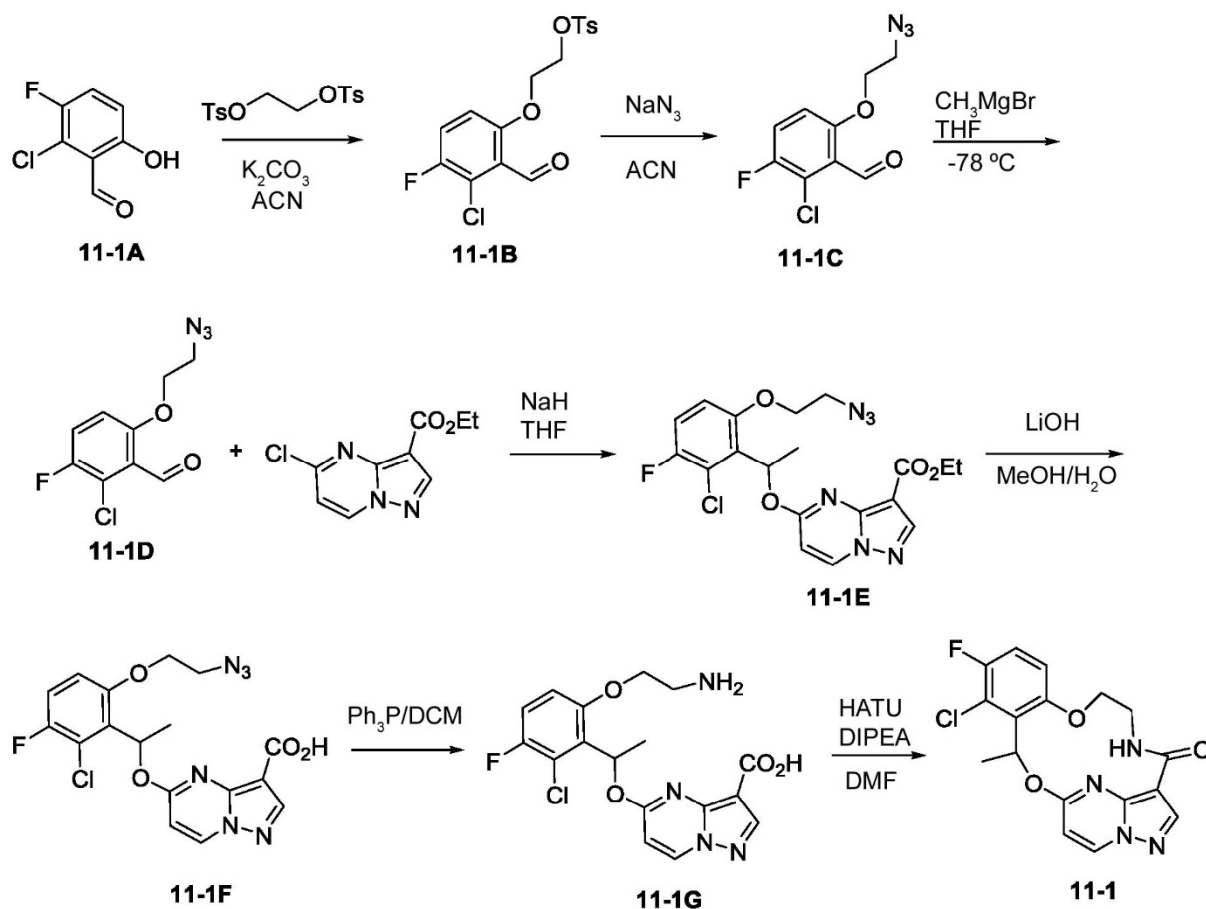
5 Etapa 1. El compuesto 10C se prepara a partir de los compuestos 10A y 10B usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 1.

Etapa 2. El compuesto 10E se prepara a partir de los compuestos 10C y 10D usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 2.

10 Etapa 3. Una mezcla de compuesto 10E (1 equiv.) y $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ (10 equiv.) en metanol (0,2 M) se calienta a reflujo hasta que el compuesto 10E se convierte completamente en el compuesto 10F. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 10F.

Etapa 4. El compuesto 10F se convierte en el Ejemplo 10 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 4.

Ejemplo 11-1



5 Etapa 1. A una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-hidroxi-benzaldehído (175 mg, 1,0 mmol), bis-tos etilenglicol (740 mg, 2,0 mmol) en ACN (5 ml) se añadió K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) y KI (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a $120^\circ C$ durante 24 horas. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró y purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado 11-1B como un sólido blanco. El material se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 2. A una solución de 11-1B (373 mg, 1 mmol) en ACN (5 ml) se añadió NaN_3 (650 mg, 10 mmol) y la mezcla se agitó a $120^\circ C$ durante 24 horas. El sólido se separó por filtración y el residuo se concentró y purificó por cromatografía en columna para dar 11-1C como un sólido blanco (200 mg, 82 %). 1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 10,49 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,2, 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 5,4, 4,5$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J = 5,4, 4,5$ Hz, 2H).

15 Etapa 3. A una solución de 11-1C (100 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (5 ml) a $-78^\circ C$, se añadió bromuro de metil magnesio (1 N en Et_2O , 0,82 ml, 0,82 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas hasta que la TLC no mostró material de partida presente. La solución se enfrió a continuación a $0^\circ C$ y se extinguió con una solución acuosa sat. de NH_4OAc y se extrajo con $EtOAc$ (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo 11-1D se usó directamente en la siguiente etapa. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 6,97 (dd, $J = 9,2, 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,1, 4,1$ Hz, 1H), 5,27 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

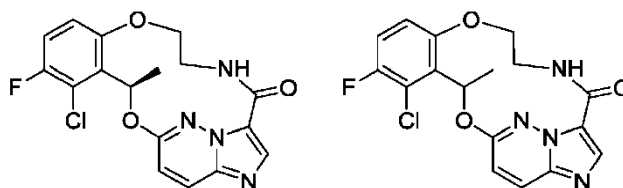
20 Etapa 4. A una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (100 mg, 0,44 mmol) y 11-1D (110 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (5,0 ml) a $-78^\circ C$ se añadió NaH (60 %, 17 mg, 0,44 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas hasta que se formó una buena cantidad del producto deseado. La mezcla se diluyó a continuación con agua/hielo y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 11-1E como un líquido amarillo (20 mg, 0,045 mmol, 6 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

30 Etapa 5. A una solución de 11-1E (20 mg, 0,045 mmol) en $MeOH$ (1 ml) se añadió $LiOH$ (16 mg, 0,38 mmol), seguido de 1 ml de H_2O . La mezcla se dejó en agitación a $60^\circ C$ durante 4 horas hasta que la LC-MS y la TLC mostraron que la reacción se había completado. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo 11-1F se usó directamente en la siguiente etapa.

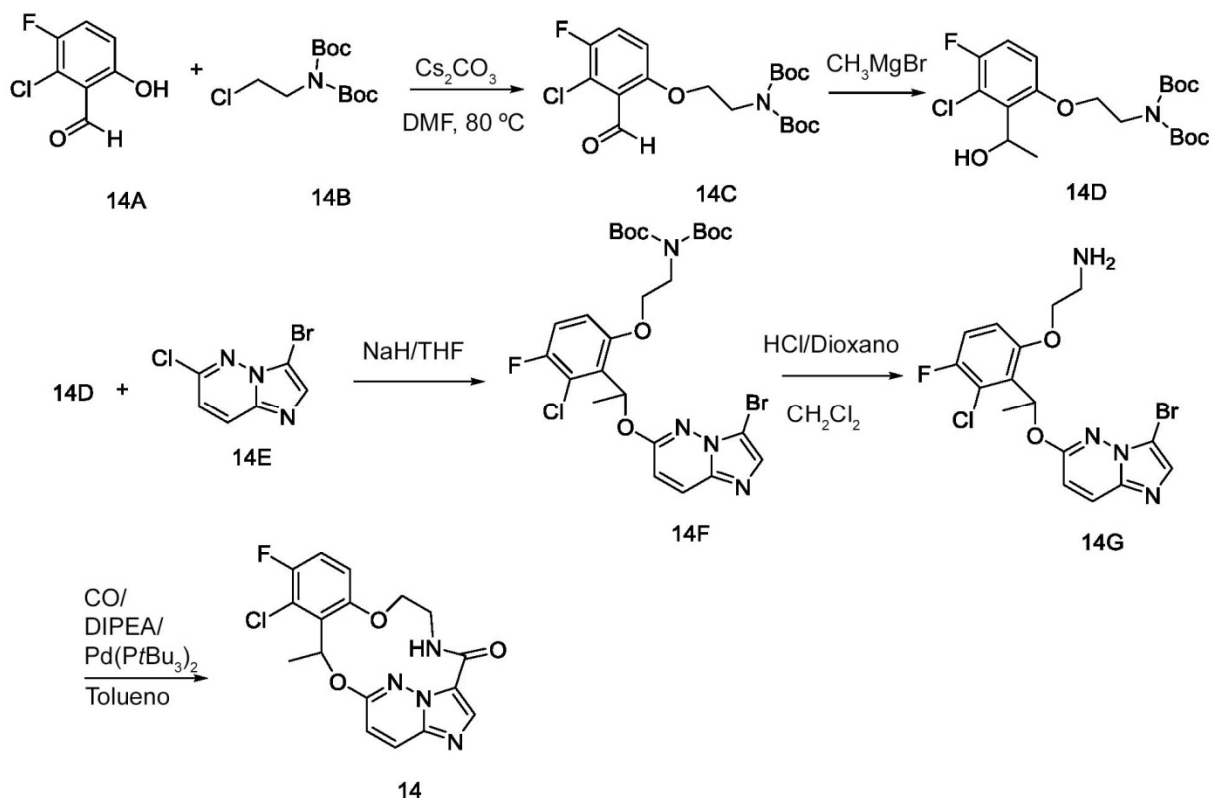
Etapa 6. A una solución de 11-1F (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (5 ml) se añadió PPh_3 (24 mg, 0,09 mmol). La solución se agitó durante 1 hora hasta que la TLC mostró una conversión completa del material de partida en el producto deseado. La mezcla se usó a continuación directamente en la siguiente etapa sin más caracterización. 11-1G MS ESI⁺ m/z 417,7 (M+Na)⁺.

- 5 Etapa 7. A una solución de 11-1G obtenido en la etapa anterior en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (0,20 ml, 1,15 mmol). La solución se enfrió con un baño de hielo seco/acetona y se añadió HATU (40,0 mg, 0,11 mmol). Se dejó que la solución alcanzara temperatura ambiente lentamente y la LC-MS mostró una transformación limpia del material de partida en el producto deseado. La mezcla se diluyó a continuación con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de sílice (0-5 % MeOH/DCM), dando el producto deseado como un sólido blanco (2,6 mg, 20 % de rendimiento).

Ejemplos 14 y 14-1.



- 15 Los Ejemplos 14 y 14-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



- 20 Etapa 1. A una mezcla de los compuestos 14A (1 equiv.) y 14B (1,2 equiv.) en DMF anhidro (0,2 M) se añade Cs_2CO_3 (1,5 equiv.) y la reacción se calienta en un baño de aceite a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua cinco veces, se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de la condensación, el residuo se purifica en una columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 14C.

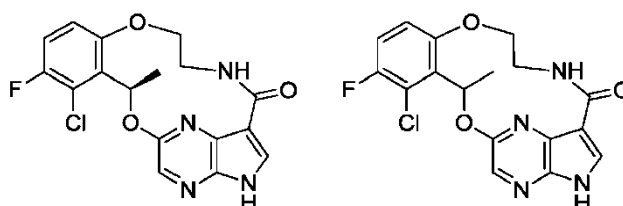
- 25 Etapa 2. A una solución enfriada (-78 °C) de 14C (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M) se añade MeMgBr (3 equiv, 3 M en dietil éter). La reacción se agitó durante 2 h de -78 °C a 0 °C, y se extinguió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y a continuación se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. Este residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar 14D.

- 5 Etapa 3. A una solución del compuesto 14D (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M) se añade NaH (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla se añade el compuesto 14E y la reacción se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua. El producto se extrae con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica con una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto 14F.

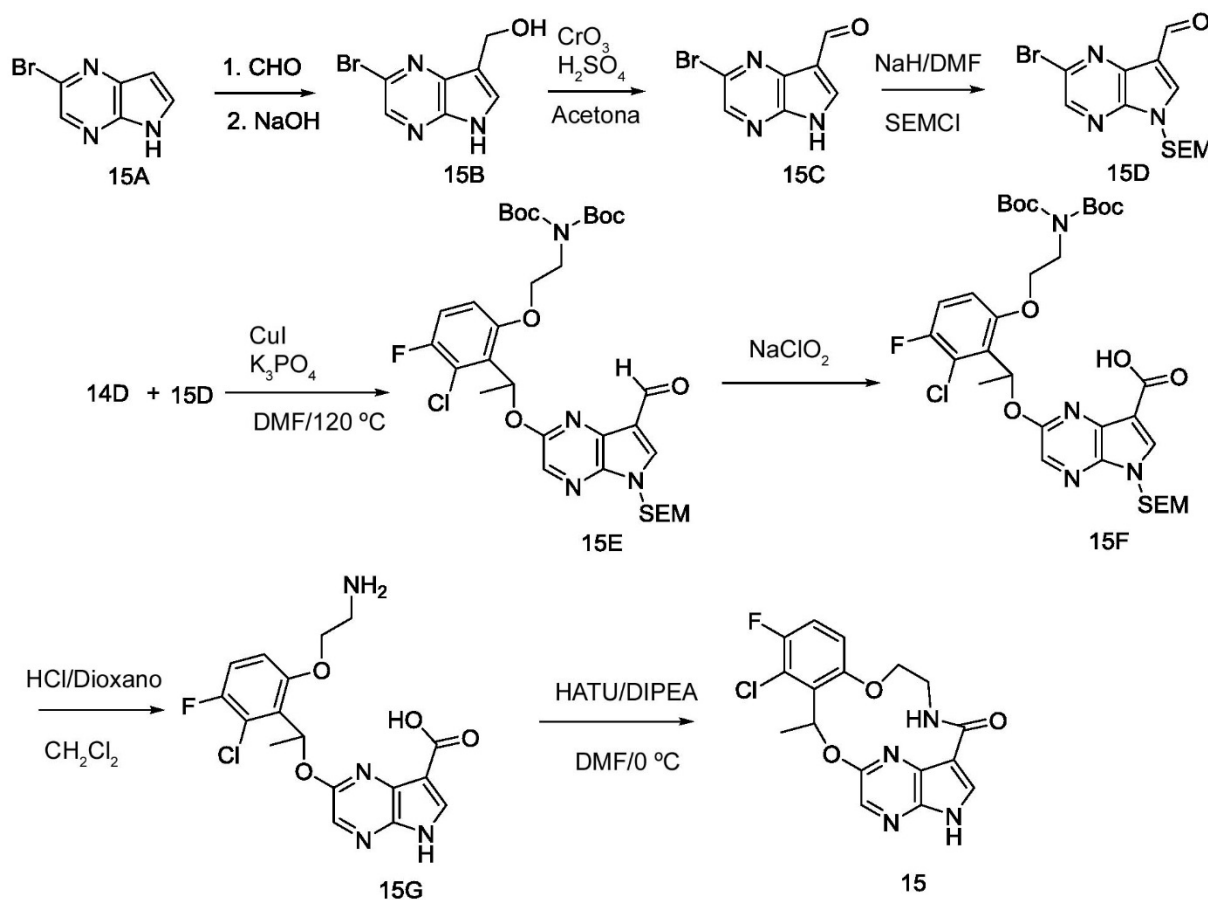
Etapa 4. A una solución del compuesto 14F (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) se añade HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que todo el compuesto 14F se convierte en 14G. Después de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 14G.

- 10 Etapa 5. A una solución de 14G (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) se añade $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 100°C bajo 4 bar de CO durante la noche y, a continuación, se concentra. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 14.

Ejemplos 15 y 15-1.



- 15 Los Ejemplos 15 y 15-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



- 20 Etapa 1. A una suspensión de 15A (1,0 equiv.) en THF (0,15 M) se añade una solución acuosa de NaOH 2,0 M (3 equiv.). La mezcla de reacción homogénea se agita durante la noche, y a continuación se eliminan los compuestos orgánicos bajo presión reducida. El residuo acuoso se lleva a pH~4 con HCl acuoso 1,0 M. El precipitado resultante se recoge por filtración y se aclara con H_2O para dar un sólido de 15B. El filtrado se extrae

con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos se concentran bajo presión reducida para proporcionar una porción adicional de 15B.

5 Etapa 2. Se prepara una solución madre de reactivo de Jones (2,67 M) añadiendo cuidadosamente H₂SO₄ concentrado (2,3 ml) a CrO₃ (2,67 g) y a continuación diluyendo hasta 10 ml con H₂O. A una suspensión de 15B (1,0 equiv.) en acetona (0,067 M) se añade lentamente reactivo de Jones (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y a continuación se extingue con i-PrOH y se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas, enjuagando con acetona. El filtrado se concentra para proporcionar 15C que se usa sin purificación adicional.

10 Etapa 4. A una solución de 15C (1,0 equiv.) en DMF (0,40 M) a 0 °C se añade NaH (60 % en aceite mineral, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se enfría nuevamente a 0 °C y se añade lentamente cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,3 ml, 1,2 equiv.). Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente, se agita durante 1 h y a continuación se extingue con H₂O y se extrae con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O (3x) y salmuera y, a continuación, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 20-30 % de EtOAc/hexanos para dar 15D.

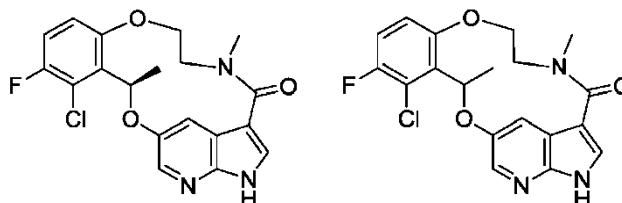
15 Etapa 5. A una mezcla de reacción de 14D (1,0 equiv.), yoduro de cobre(I) (0,05 equiv.), 8-hidroxiquinolina (0,1 equiv.) y fosfato de potasio tribásico (2,0 equiv.) en DMF (0,2 M) en atmósfera de nitrógeno se añade 15D (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y a continuación se diluye con EtOAc. La mezcla se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora a vacío. El residuo bruto se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar 15E.

20 Etapa 6. Una suspensión a 0 °C de 15E (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,062 M) y agua (1/3 de THF) se trata con ácido sulfámico (6,0 equiv.). Se añade una solución de clorito de sodio (1,3 equiv.) y dihidrógeno de fosfato de potasio (12 equiv.) en agua (1,2 M) a través de un embudo de decantación durante 20 min. Una vez completada la adición, se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade THF y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y a continuación se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El residuo se tritura con acetato de etilo/hexanos para dar 15F.

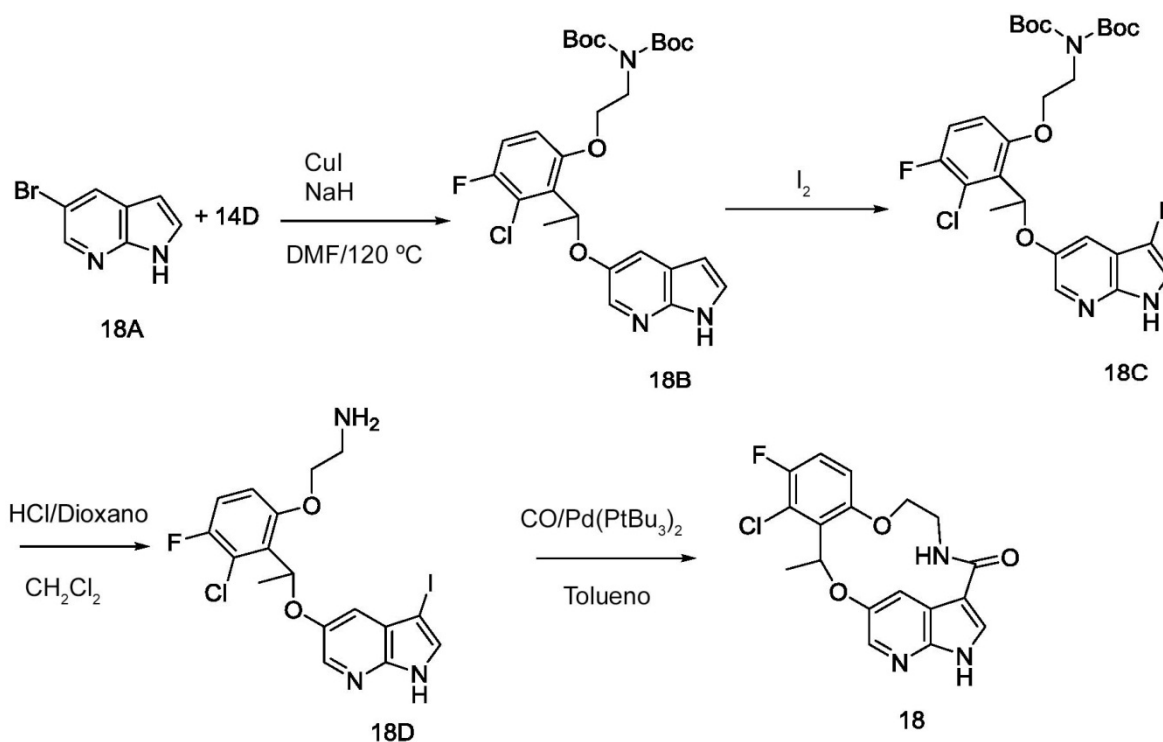
25 Etapa 7. A una solución del compuesto 15F (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 M) se añade HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que todo el compuesto 15F se convierte en 15G. Después de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 15G.

30 Etapa 8. Una solución del compuesto 15G (1 equiv.) y DIPEA (10 equiv.) en DMF (0,2 M) se añade gota a gota a una solución de HATU (1,4 equiv.) en DMF (0,1 M) a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a 0 °C durante otros 30 minutos. Se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ saturado dos veces, con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 15.

Ejemplos 18 y 18-1.



40 Los Ejemplos 18 y 18-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



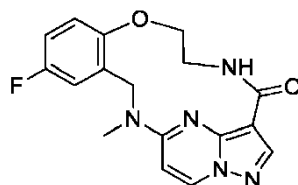
5 Etapa 1. A una mezcla de reacción de 14D (1,0 equiv.), 18A (1,2 equiv.) y yoduro de cobre(I) (0,05 equiv.) en DMF (0,2 M) en atmósfera de nitrógeno se añade NaH (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 24 h y, a continuación, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La mezcla se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora a vacío. El residuo bruto se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar 18B.

10 Etapa 2. A una mezcla de reacción de 18B (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M) se añaden KOH (2 equiv.) e I₂ (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se extingue con NaHSO₃ y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ saturado dos veces, con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 18C.

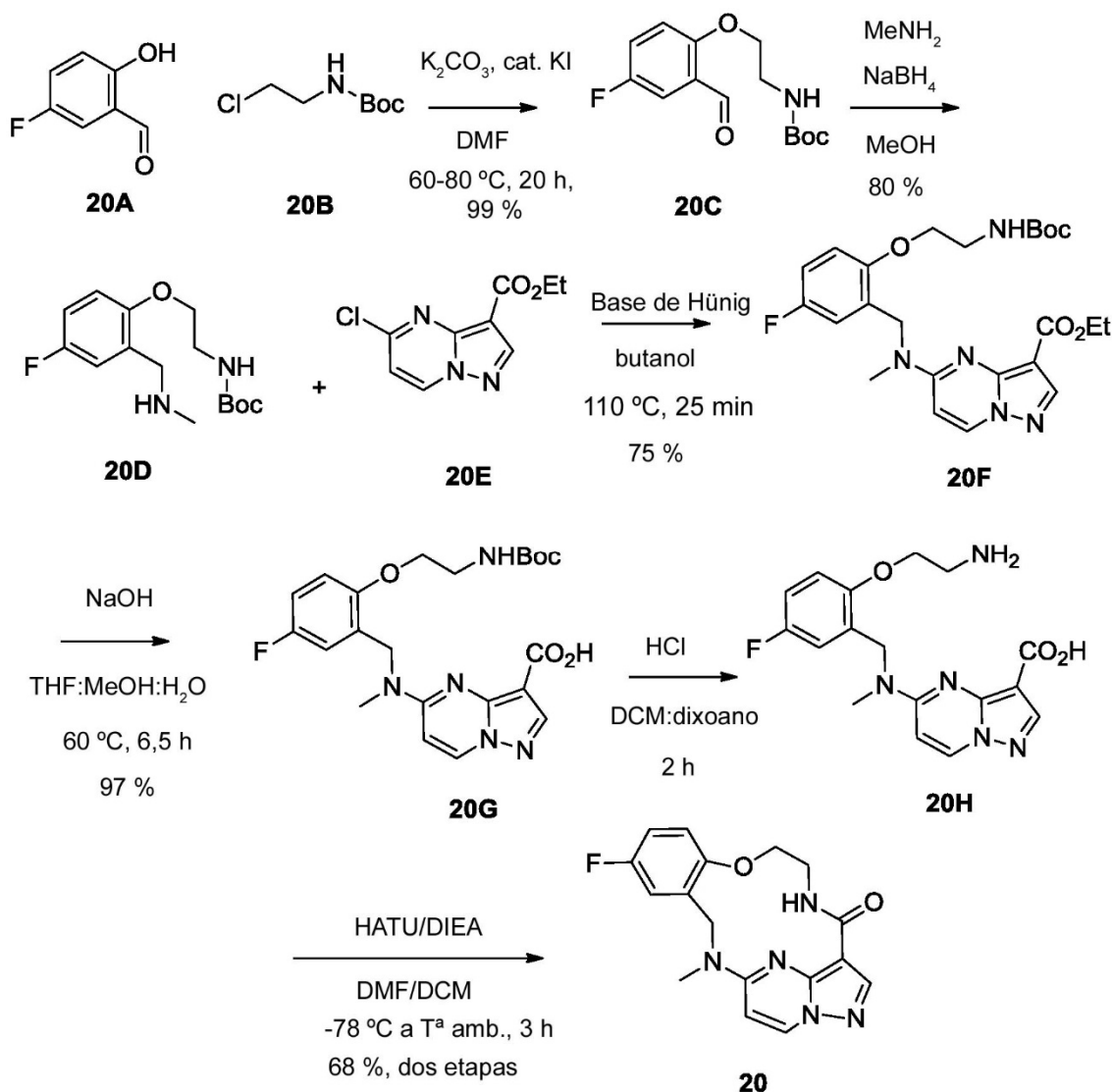
Etapa 3. A una solución del compuesto 18C (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 M) se añade HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que todo el compuesto 18C se convierte en 18D. Después de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 18D.

15 Etapa 4. A una solución de 18D (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) se añade Pd(Pt-Bu₃)₂ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C bajo 4 bar de CO durante la noche y, a continuación, se concentra. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 18.

Ejemplo 20.



20 El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1. (2-(4-Fluoro-2-formilfenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (**20C**). Una solución de aldehído **20A** (1,5 g, 11 mmol), cloruro **20B** (2,1 g, 12 mmol), carbonato de potasio (7,4 g, 54 mmol) y yoduro de potasio (36 mg, 0,2 mmol) en DMF (11 ml) se calentó a 60 °C y se agitó durante 15 horas. El cloruro **20B** adicional (1,0 g, 6 mmol) y el calentamiento adicional a 80 °C durante 5 horas completaron la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó mediante la adición de agua (250 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, 0-20 % de acetato de etilo en hexano) proporcionó **20C** (3,0 g, 99 %) como un aceite viscoso. LRESIMS *m/z* 306,1 [M+Na]⁺, calculado para C₁₄H₁₈F₁N₁Na₁O₄ 306,1.

Etapa 2. (2-(4-Fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (**20D**). El aldehído **20C** (2,5 g, 8,8 mmol) y metilamina (0,69 g, 22 mmol) en metanol (88 ml) se calentaron a 60 °C y se agitaron durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0,33 g, 8,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y a continuación se extinguió mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 ml), sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, 0-100 % de (10 % de metanol en acetato de etilo) en hexano) proporcionó el compuesto del título (2,1 g, 80 %) como un gel. LRESIMS *m/z* 299,2 [M+H]⁺, calculado para C₁₅H₂₄F₁N₂O₃ 299,2.

Etapa 3. 5-((2-(2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**20F**). La amina **20D** (2,1 g, 7,0 mmol), el éster **20E** (1,59 g, 7,0 mmol) y base de Hünig (7,0 ml, 5,2 g, 40 mmol) en butanol (17 ml) se calentaron a 110 °C durante 25 minutos. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (250 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio. La mezcla se concentró bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO,

silice, 20-100 % de acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título (2,1 g, 75 %) como un sólido. LRESIMS m/z 488,3 $[M+H]^+$, calculado para $C_{24}H_{31}F_1N_5O_5$ 488,2.

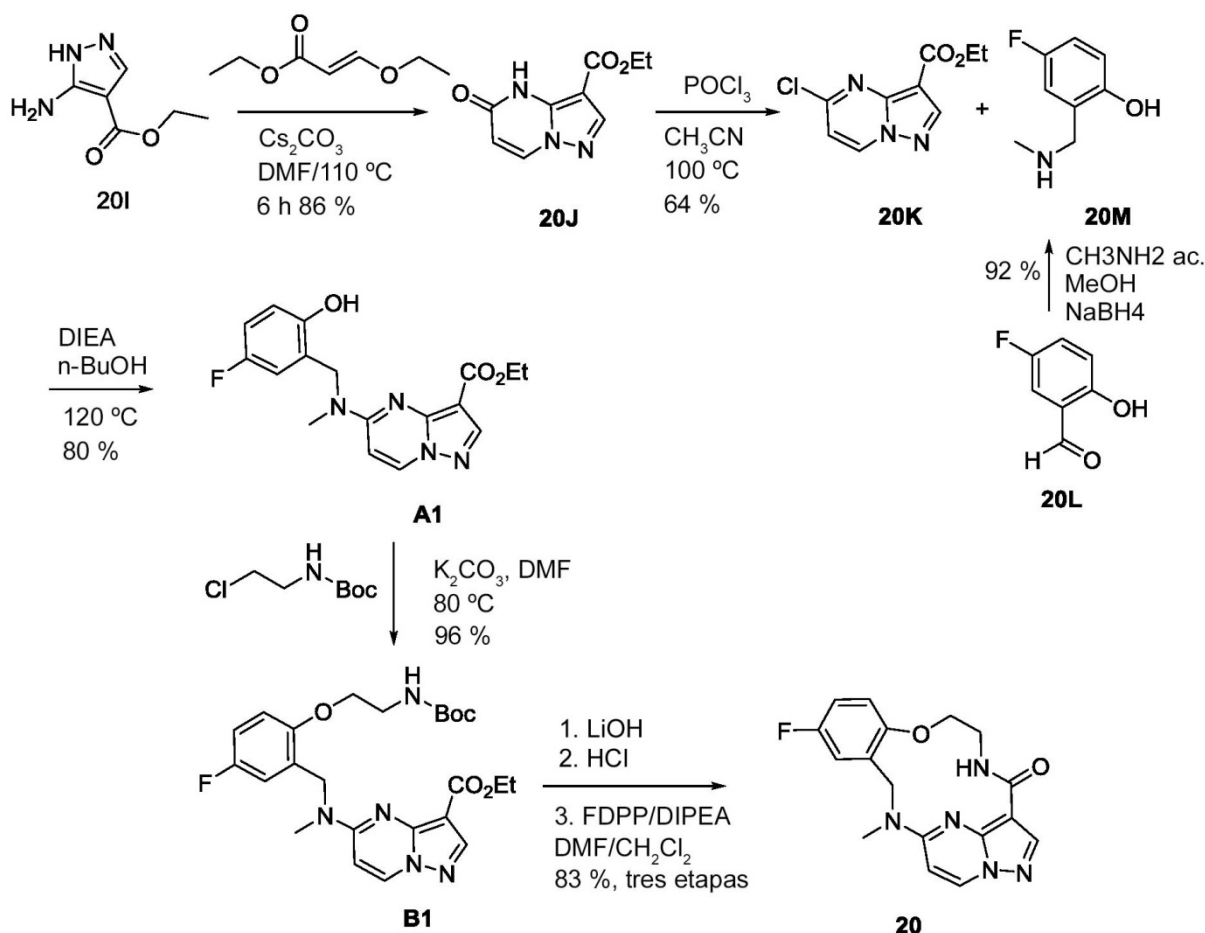
5 Etapa 4. Ácido 5-((2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (20G). Se añadió hidróxido de sodio (40 ml, 2 M en agua) a una solución agitada de éster 20F (2,1 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano:metanol (3:2, 100 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 6,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico (45 ml, 2 M en agua) y, a continuación, se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 ml) y sulfato de sodio. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,92 g, 97 %) como un sólido. LRESIMS m/z 460,2 $[M+H]^+$, calculado para $C_{22}H_{27}F_1N_5O_5$ 460,2.

10 Etapa 5. Ácido 5-((2-(2-aminoetoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (20H). Se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 4 M en dioxano) a una solución agitada del ácido carboxílico 20G (1,92 g, 4,2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido. LRESIMS m/z 360,2 $[M+H]^+$, calculado para $C_{17}H_{10}F_1N_5O_3$ 360,2.

20 Etapa 6. Bajo una atmósfera de argón, se añadió HATU (1,67 g, 4,4 mmol) a una solución agitada del ácido carboxílico 20H (1,50 g, 4,2 mmol) y base de Hünig (7,28 ml, 5,40 g, 41,8 mmol) en DMF:diclorometano (5:1, 60 ml) a -78 °C. Se dejó que la reacción alcanzara lentamente temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas y, a continuación, se extinguió con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), a continuación con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 ml) y sulfato de sodio. La mezcla se concentró bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, 1-4 % de metanol en diclorometano), seguida de recristalización en acetato de etilo/metanol, proporcionó el Ejemplo 20 (0,98 g, 68 %, 2 etapas) como un sólido. LRESIMS m/z 342,2 $[M+H]^+$, calculado para $C_{17}H_{17}F_1N_5O_2$ 342,1; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,43 (dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J = 14,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,48 (dt, $J = 10,2, 4,3$ Hz, 1H), 4,04-4,10 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 20:

El Ejemplo 20 también se preparó por la siguiente ruta alternativa:



- Etapa 1. 5-oxo-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de etilo (20J). A una mezcla de 20I (150,00 g, 1,08 mmol) y (*E*)-3-etoxiprop-2-enoato de etilo (292,16 g, 2,03 mol) en DMF (3,2 l) se añadió Cs₂CO₃ (656,77 g, 2,02 mol) en una porción a 20 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 110 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (3 x 30 ml). El filtrado se añadió a H₂O (2 l) y se acidificó con HOAc hasta pH = 4. El precipitado resultante se filtró para dar 20J (173,00 g, 834,98 mmol, 86,36 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,54 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,11 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,09 Hz, 3H).
- Etapa 2. 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de etilo (20K). A una mezcla de 20J (158,00 g, 762,59 mmol) en MeCN (1,6 l) se añadió POCl₃ (584,64 g, 3,81 mol) a 20 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se vertió en agua con hielo (5000 ml) en porciones a 0 °C y se agitó durante 20 min. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 20K (110,00 g, 487,52 mmol, 63,93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,33 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,15 Hz, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,15 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,09 Hz, 3H).
- Etapa 3. 4-fluoro-2-metilaminometil-fenol (20M). A una solución de 20L (5,00 g, 35,69 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (50,00 ml) se añadió metanamina acuosa (8,8 ml, 71,38 mmol, 25 %, 2,00 eq.) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 horas, a continuación se añadió NaBH₄ (2,70 g, 71,38 mmol, 2,00 eq.) en porciones y se agitó la mezcla a 25 °C durante otras 9 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró bajo presión reducida a 45 °C. El residuo se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 20M (5,10 g, 32,87 mmol, 92,09 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,86 (dt, *J* = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).
- Etapa 4. éster etílico del ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)metil-amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (A1). A una suspensión de 20M (33,70 g, 217,17 mmol, 1,00 eq.) y 20K (49,00 g, 217,17 mmol, 1,00 eq.) en *n*-BuOH (740,00 ml) se añadió DIPEA (159,98 g, 1,24 mol, 5,70 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La TLC mostró la finalización de la reacción. La solución se enfrió a 25 °C y a continuación se eliminó el disolvente. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄

anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con EtOAc (100 ml) para dar A1 (60,00 g, 174,25 mmol, 80,24 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 9,71 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,98-6,87 (m, 3H), 6,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

5 Etapa 5. éster etílico del ácido 5-[[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-bencil]metil-amino}pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (B1). A una solución de A1 (102,85 g, 298,6 mmol, 1 eq.) y éster *tert*-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (56,33 g, 313,5 mmol, 1,05 eq.) en DMF (854 ml) se añadió K₂CO₃ (206,41 g, 1,493 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas con una conversión del ~85 % del material de partida en el producto por LC-MS. Se añadieron porciones adicionales de éster *tert*-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (5,633 g, 31,35 mmol, 0,1 eq.) y K₂CO₃ (41,282 g, 298,6 mmol, 1 eq.) al matraz de reacción. La reacción se mantuvo a 80 °C durante 21 horas adicionales. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se extinguió con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 900 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con agua (3 x 700 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-70 %) para dar B1 como un sólido blanco (128,74 g, 96,7 % de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z* 510,1 (M+Na)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41-1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 Etapa 6. 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona (20). A una solución de B1 (128,74 g, 264,07 mmol, 1 eq.) en metanol (750 ml) y THF (250 ml) se añadió LiOH·H₂O (55,40 g, 1320 mmol, 5,0 eq.) en H₂O (250 ml). La solución transparente se calentó a 70 °C durante 2 horas. La reacción se neutralizó a 0 °C con HCl ac. (2 M, 250 ml) hasta pH < 5 y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 1000 ml, 3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, evaporación y secado a alto vacío, se obtuvo un sólido blanco (126,47 g, 275,25 mmol, 104 % de rendimiento). A una solución del ácido (121,30 g, 264 mmol) en CH₂Cl₂ (996 ml) se añadió HCl en dioxano (4 M, 204 ml) a 0 °C. Se mantuvo la agitación de 0 °C a temperatura ambiente durante 27 horas hasta que el de-Boc se completó por LC-MS. El sólido blanco se filtró, se lavó con DCM (400 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar un sólido blanco de la sal 3HCl de amina (123,55 g) que se usó directamente sin purificación adicional. A una solución de DIPEA (169,4 g, 228 ml, 1310 mmol) en DMF (3,7 l) y CH₂Cl₂ (1,0 l) se añadió la sal de HCl de la amina ácida (22,92 g, 49,0 mmol, 1,00 eq.). Después de que la sal sólida se disolvió completamente, se añadió difenilfosfinato de pentafluorofenilo (FDPP) en CH₂Cl₂ (1,1 M, 19,76 g, 51,44 mmol, 1,05 eq.). El acoplamiento se completó en 30 minutos según LC-MS y a continuación se añadieron las segundas porciones de la sal y de FDPP siguiendo el mismo procedimiento que con la primera porción. La adición de la sal seguida de FDPP se repitió cada 30 minutos y se monitorizó mediante LC-MS para cada ciclo de adición. Se añadieron al matraz de reacción un total de la sal (123,55 g, 264 mmol, 1,00 eq.) y FDPP (106,44 g, 277 mmol, 1,05 eq.) en porción. La solución de reacción se concentró hasta un volumen de ~500 ml y se formó una gran cantidad de precipitado. El producto sólido 20 se filtró y se lavó con DMF (50 ml x 3). El filtrado se vertió en agua (2 l) y se precipitó producto adicional. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (100 ml x 3). El producto sólido combinado se secó y se volvió a disolver en metanol al 10 % en diclorometano (1,5 l) y, a continuación, se añadió acetato de etilo (1 l). La solución se condensó hasta ~500 ml y se formó una gran cantidad de sólido blanco. Después de la filtración y secado a alto vacío, se obtuvo un compuesto 20 como un sólido blanco (74,58 g, 83 % de rendimiento).

Difracción de rayos X en polvo (PXRD) del Ejemplo 20.

45 Una muestra del Ejemplo 20, la forma cristalina polimorfa 1, se transfirió a una placa de fondo cero para el análisis por PXRD. Los datos de PXRD se obtuvieron usando un difractómetro de rayos X Bruker D8 de acuerdo con los procedimientos recomendados por el fabricante. Parámetros para la exploración: intervalo 2-θeta: 4,5 a 39,1 grados; tamaño de paso: 0,02 grados; tiempo de paso: 1 segundo; tiempo de análisis: 180 segundos.

Los picos de difracción se miden típicamente con un error de ±0,1 grados (2θ).

Los resultados se muestran en la Fig. 1. Los datos se resumen en la Tabla 1.

50

Tabla 1

2-θ (grados)	valor d	Intensidad de pico (recuento)	Intensidad de pico (%)
10,68	9,611	31,15	5,2
11,96	8,586	19,11	2,9
15,26	6,737	20,92	4,4
19,64	5,244	27,57	6,4
21,94	4,701	452,41	100

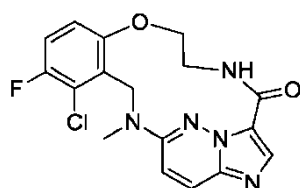
2-θ (grados)	valor d	Intensidad de pico (recuento)	Intensidad de pico (%)
23,96	4,309	91,85	18,2
26,82	3,857	10,92	2,2

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Ejemplo 20.

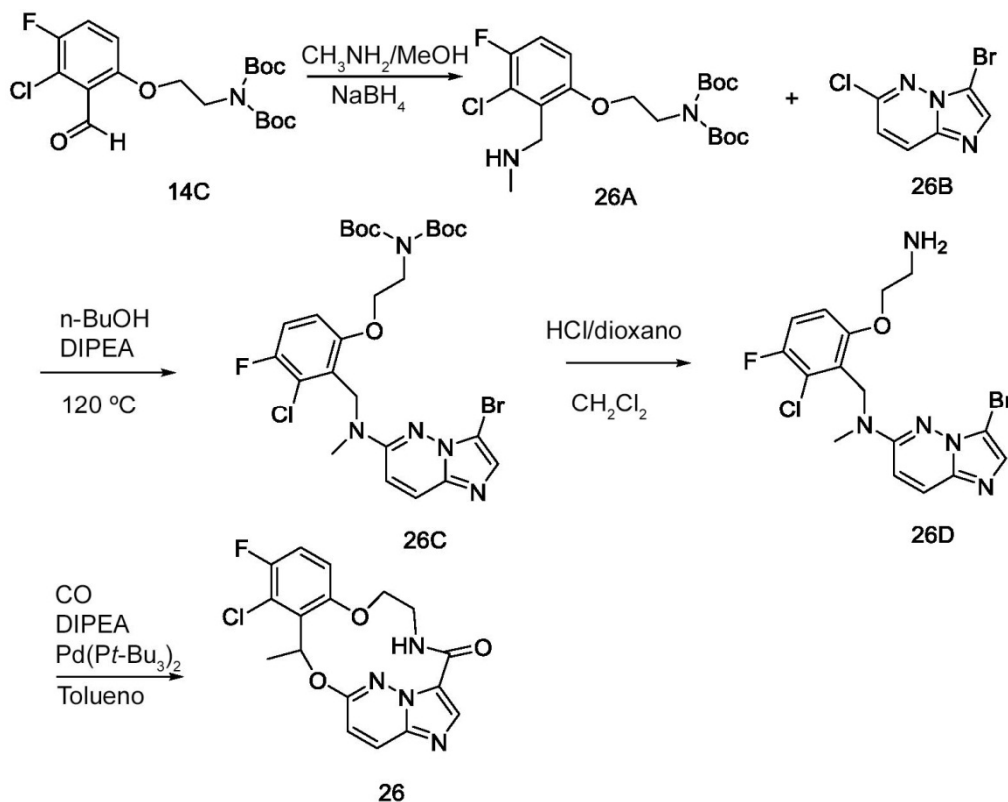
Las mediciones de DSC, que se muestran en la Fig. 2, se llevaron a cabo usando un calorímetro diferencial de barrido Seiko modelo SSC/5200. Una muestra de 7,92 mg del Ejemplo 20, la forma polimorfa cristalina 1, se equilibró a 36 °C y a continuación se elevó la temperatura hasta 380 °C a una velocidad de 10 °C/min. La muestra del Ejemplo 20, la forma polimorfa cristalina 1, mostró un punto de fusión de 298,9 °C.

5

Ejemplo 26.



El Ejemplo 26 se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



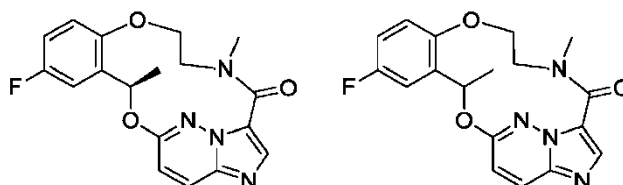
- 10 Etapa 1. Se añade isopropóxido de titanio(IV) (1,3 equiv.) a una solución de metilamina disponible comercialmente en metanol (2 M, 3 equiv.), seguido de la adición del aldehído de partida 14C (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, después de lo cual se añade borohidruro de sodio (1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agita adicionalmente durante otro período de 2 h. La reacción se extingue a continuación mediante la adición de agua, el precipitado inorgánico resultante se filtra y se lava con EtOAc. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc (x2). Los extractos combinados se secan (K₂CO₃) y se concentran a vacío para dar 26A.
- 15

Etapa 2. Una mezcla del compuesto 26A (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en n-BuOH (0,2 M) se calienta a 120 °C durante la noche, se enfría a temperatura ambiente y a continuación se concentra. El residuo se purifica con una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto 26B.

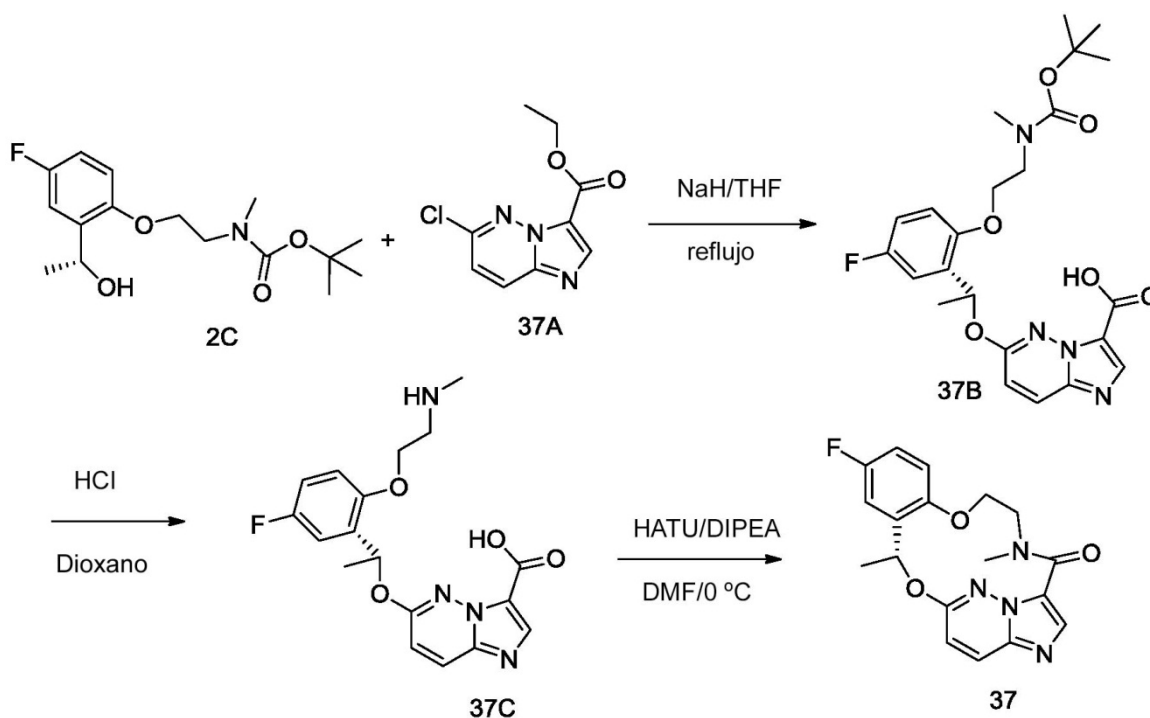
Etapa 3. A una solución del compuesto 26B (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) se añade HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que todo el compuesto 26B se convierte en 26C. Después de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 26C.

5 Etapa 4. A una solución de 26C (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) se añade $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a $100\text{ }^\circ\text{C}$ bajo 4 bar de CO durante la noche y, a continuación, se concentra. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 26.

Ejemplos 37 y 37-1.



10 Los Ejemplos 37 y 37-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:

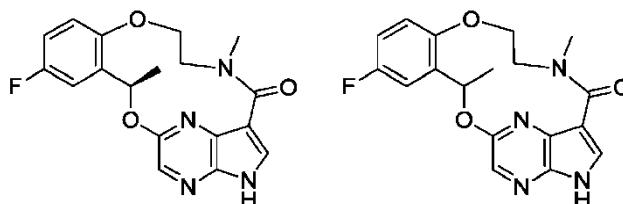


Etapa 1. El compuesto 37B se prepara a partir del compuesto 2C y el compuesto 37A usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 2.

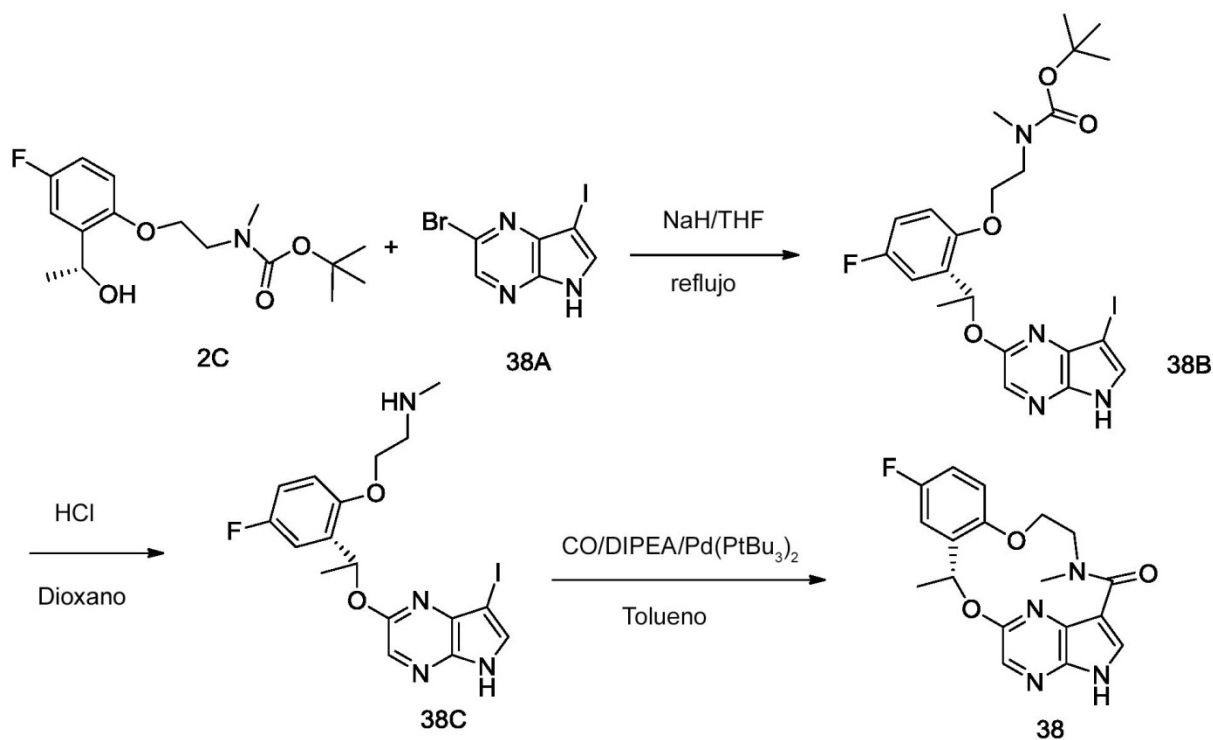
15 Etapa 2. El compuesto 37C se prepara a partir del compuesto 37B usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 3.

Etapa 3. El Ejemplo 37 se prepara a partir del compuesto 37C usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 4.

Ejemplos 38 y 38-1.



Los Ejemplos 38 y 38-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:

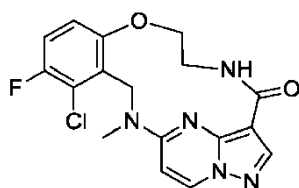


5 Etapa 1. El compuesto 38B se prepara a partir de los compuestos 2C y 38A como se describe en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 2.

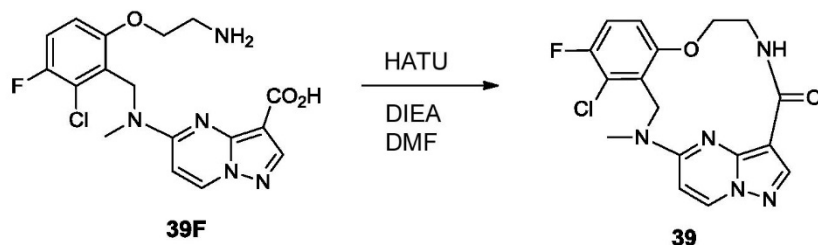
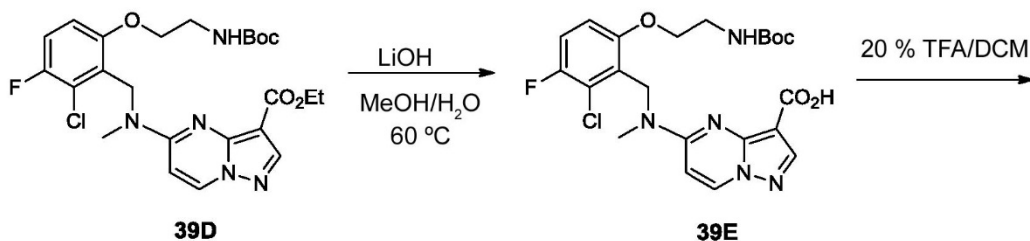
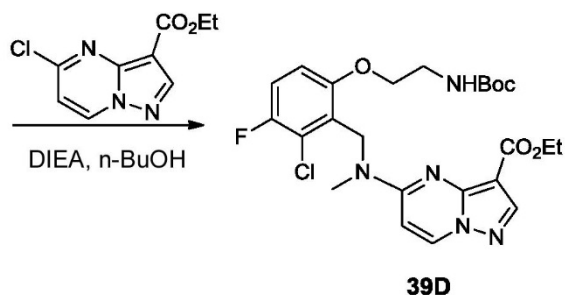
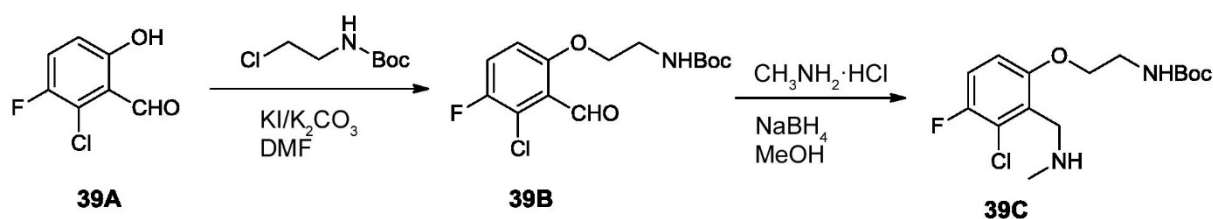
Etapa 2. El compuesto 38C se prepara a partir del compuesto 38B usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 3.

Etapa 3. El Ejemplo 38 se prepara a partir del compuesto 38C usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Síntesis B, Etapa 4.

10 Ejemplo 39.



El ejemplo 39 se preparó de acuerdo con los siguientes esquemas:



Etapa 1. éster *tert*-butilico del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-2-formil-fenoxy)-etil]-carbámico (39B). A una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-hidroxi-benzaldehído (39A, 53 mg, 0,3 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (135 mg, 0,75 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y K_2CO_3 (105 mg, 0,75 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó a continuación con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 39B. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) m/z 340,3 (M+Na)⁺.

Etapa 2. éster *tert*-butilico del ácido {[2-(3-cloro-4-fluoro-2-metilaminometil-fenoxy)-etil]-carbámico (39C). A una solución de 39B (95,4 mg, 0,3 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió clorhidrato de metilamina (50,7 mg, 0,75 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 30 min. La solución se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se añadió $NaBH_4$ (11,1 mg, 0,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó a continuación con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 39C. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI) m/z 333,3 (M+H)⁺.

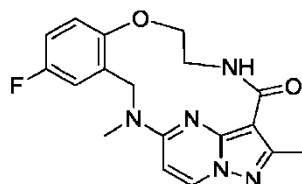
Etapa 3. éster etílico del ácido 5-[[6-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (39D). A una solución de 20K (67,5 mg, 0,3 mmol) y 39C (99,9 mg, 0,3 mmol) en n-BuOH (2,0 ml) se añadió DIEA (1,0 ml). La mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 17 como un líquido amarillo. LC-MS (ESI) m/z 522,5 (M+H)⁺.

Etapa 4. ácido 5-[[6-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (39E). A una solución de 39D (40 mg, 0,0776 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió LiOH (16 mg, 0,38 mmol) y H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 39E. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) *m/z* 494,3 (M+H)⁺.

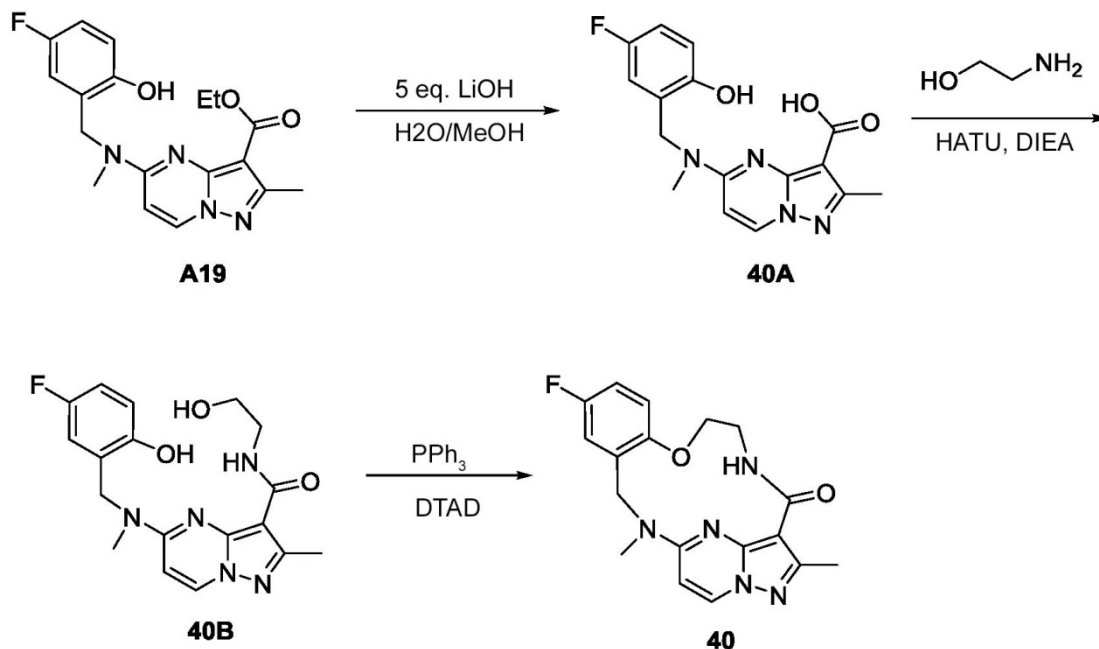
Etapa 5. ácido 5-[[6-(2-amino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (39F). A una solución de 39E (40 mg, 0,0776 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,4 ml). La solución se agitó durante 1 h. Se eliminó el disolvente en un rotavapor. El residuo se volvió a disolver con DCM y se reconcentró (3x) para dar 39F como un sólido de tipo espuma. LC-MS (ESI) *m/z* 393,5 (M+H)⁺.

Etapa 6. A una solución de 39F (36 mg, 0,078 mmol) en 10 ml de DCM se añadió DIEA (0,20 ml, 1,15 mmol). La solución se enfrió con un baño de hielo seco/acetona y se añadió HATU (40,0 mg, 0,11 mmol). Se dejó que la solución alcanzara temperatura ambiente lentamente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó en una columna de sílice (0-5 % MeOH/DCM), para dar el Ejemplo 39 como un sólido blanco (6,2 mg, 23,4 %). LC-MS (ESI) *m/z* 376,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 9,51 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, *J* = 8,9, 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,31 (ddd, *J* = 10,9, 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H).

20 Ejemplo 40.



El Ejemplo 40 se preparó como se muestra en el siguiente esquema:



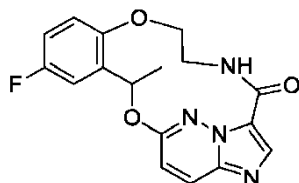
Etapa 1. ácido 5-[[5-fluoro-2-hidroxi-bencil]-metil-amino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (40B). A una solución de 19A (75 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió LiOH (60 mg, 1,4 mmol) y H₂O (2 ml). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta pH 2-3. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 40A. LC-MS (ESI) *m/z* 331,6 (M+H)⁺.

Etapa 2. (2-hidroxietil)-amida del ácido 5-[[5-fluoro-2-hidroxi-bencil]-metil-amino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (40B). A una solución de 40A (140 mg, 0,42 mmol) y 2-amino-etanol (244 mg, 4 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadieron DIEA (0,20 ml, 1,15 mmol) y HATU (380,0 mg, 1,0 mmol). Se dejó que la solución alcanzara

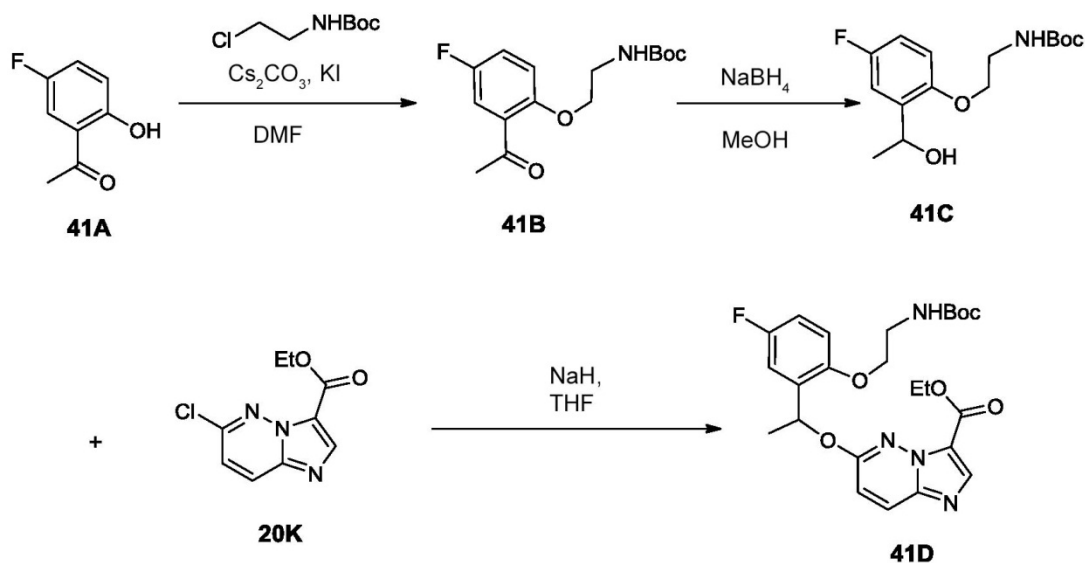
temperatura ambiente lentamente. La mezcla se diluyó a continuación con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 N, 3 x 20 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-5 % de MeOH/DCM (10 V.C.) para dar 40B como un sólido blanco (74 mg, 47 %). LC-MS (ESI) *m/z* 374,3 (M+H)⁺.

- 5 Etapa 3. A una solución de 40B (74 mg, 0,2 mmol) en THF (3 ml) y DCM (3 ml) a 0 °C se añadieron PPh₃ (131 mg, 0,5 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (DTAD) (115 mg, 0,5 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10 % de MeOH/DCM (10 V.C.), seguido de TLC preparativa para dar el
- 10 Ejemplo 40 como un sólido blanco (15 mg). LC-MS (ESI) *m/z* 356,5 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 9,0, 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 15,1, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 41.



- 15 El Ejemplo 41 se preparó usando el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema:



- 20 Etapa 1. Éster terc-butílico del ácido [2-(2-acetil-4-fluoro-fenoxi)-etil]-carbámico (41B). A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanaona (41A, 773 mg, 5,0 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2-cloroetil)-carbámico (1,80 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (3,26 g, 10,0 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (5 x 10 ml) hasta que la LC-MS no mostró un pico de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanaona. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a continuación en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-30 %, 10 V.C.) para dar el producto deseado 41B como un sólido amarillo (1,1 g, 73,8 %). LC-MS (ESI) *m/z* 320,3 (M+Na)⁺.

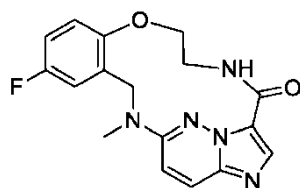
- 25 Etapa 2. (2-(4-Fluoro-2-(1-hidroxietil)fenoxi)etil)carbamatato de terc-butilo (41C). A una solución de 41B (1,0 g, 3,36 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (640 mg, 16,8 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó a continuación con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50 %, 10 V.C.) para dar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0,75 g, 75 %). LC-MS (ESI) *m/z* 322,3 (M+Na)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

- 35 Etapa 3. Éster etílico del ácido 6-[1-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-fenil]-etoxi]-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (41D). A una solución de 41C (600 mg, 2,0 mmol) y éster terc-butílico del ácido {2-[4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-fenoxi]-etil}-carbámico (450 mg, 2,0 mmol) en THF seco (40,0 ml) a -78 °C se añadió NaH

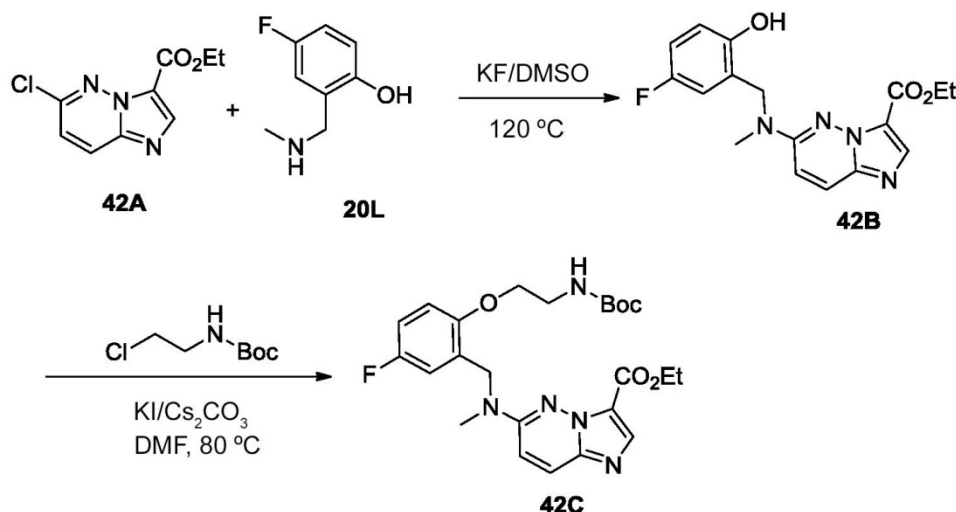
(60 %, 80 mg, 2,0 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a -78 °C durante 4 h y se dejó que la mezcla alcanzara 0 °C y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se puso a continuación en el congelador a -20 °C durante la noche. La mezcla se extinguió a continuación con una mezcla de hielo y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó dos veces para dar el producto deseado como un sólido amarillo (240 mg, 25 %): LC-MS (ESI) *m/z* 511,6 (M+Na)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,68 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

Etapa 4. El compuesto 41D se convirtió en el Ejemplo 41 usando procedimientos análogos a los descritos en el presente documento. MS: 343,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 9,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Ejemplo 42.



El Ejemplo 42 se preparó usando los procedimientos que se muestran en el siguiente esquema:



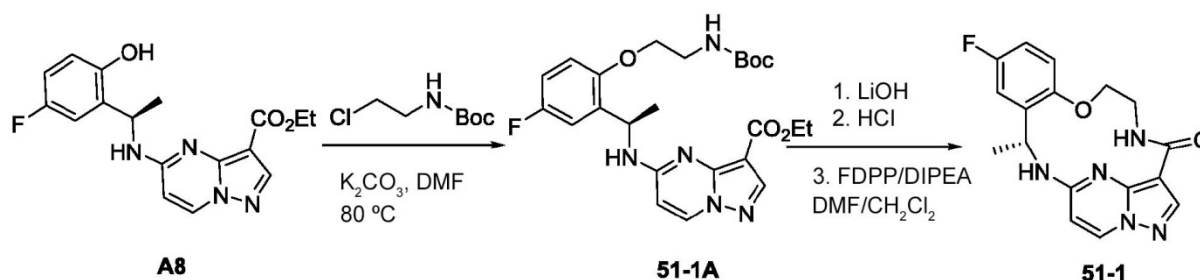
Etapa 1. Éster etílico del ácido 6-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (42B). A una mezcla de 4-fluoro-2-metilaminometil-fenol (20L, 305,2 mg, 1,97 mmol) y éster etílico del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (42A, 230 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió KF (180 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó a continuación en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50 %, 10 V.C.) para dar el producto deseado como un sólido blanco (240 mg, 69 %). LC-MS (ESI) *m/z* 345,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,00-6,86 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (qd, *J* = 7,2, 0,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (td, *J* = 7,1, 0,5 Hz, 3H).

Etapa 2. Éster etílico del ácido 6-[[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-bencil]-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (42C). A una solución de éster etílico del ácido 6-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (2B, 200 mg, 0,58 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (209 mg, 1,16 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol) y KI (2,0 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó a continuación con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con agua (3 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-100 %, 10 V.C.) para dar 42C como un sólido blanco (203 mg, 76 %). LC-MS (ESI) *m/z* 510,1 (M+Na)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,9,

4,3 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5 Etapa 3. El compuesto 42C se convirtió en el Ejemplo 42 usando procedimientos análogos a los descritos en el presente documento. MS: 342,5 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 10,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,1, 4,5$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 15,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,55 (dt, $J = 9,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 3,98 (dd, $J = 15,9, 1,0$ Hz, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 51-1



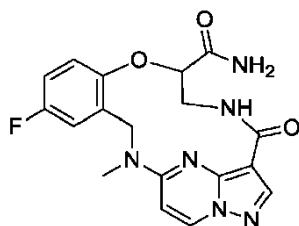
10 Etapa 1. A una solución de **A8** (399,4 mg, 1,16 mmol) y (2-cloroetil)carbamato de *tert*-butilo (260,5 mg, 1,45 mmol) en DMF (5,8 ml) se añadió K₂CO₃ (801,6 mg, 5,80 mmol) y se calentó a 80 °C con agitación durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), 0-70 % de acetato de etilo en hexano) proporcionó 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol, 72 % de rendimiento).

15 Etapa 2. A una solución de 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol) en MeOH (6 ml) y THF (4 ml) se añadió solución acuosa de LiOH (2 M, 4,0 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. El matraz de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y metanol y, a continuación, se extinguió con una solución acuosa de HCl (2 M, 4 ml) hasta pH < 5. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se secó a alto vacío durante la noche. A una solución del producto ácido en DCM (6 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,97 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se concentró bajo presión reducida y se secó a alto vacío. A una solución del producto de-Boc y FDPP (352,9 mg, 0,918 mmol) en DMF (21 ml) se añadió base de Hunig (539,5 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2,5 horas y, a continuación, se extinguió la reacción con solución de Na₂CO₃ 2 M (21 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos y a continuación se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), 0-11,25 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 51-1 (164,0 mg, 0,480 mmol, 57,55 % de rendimiento en tres etapas).

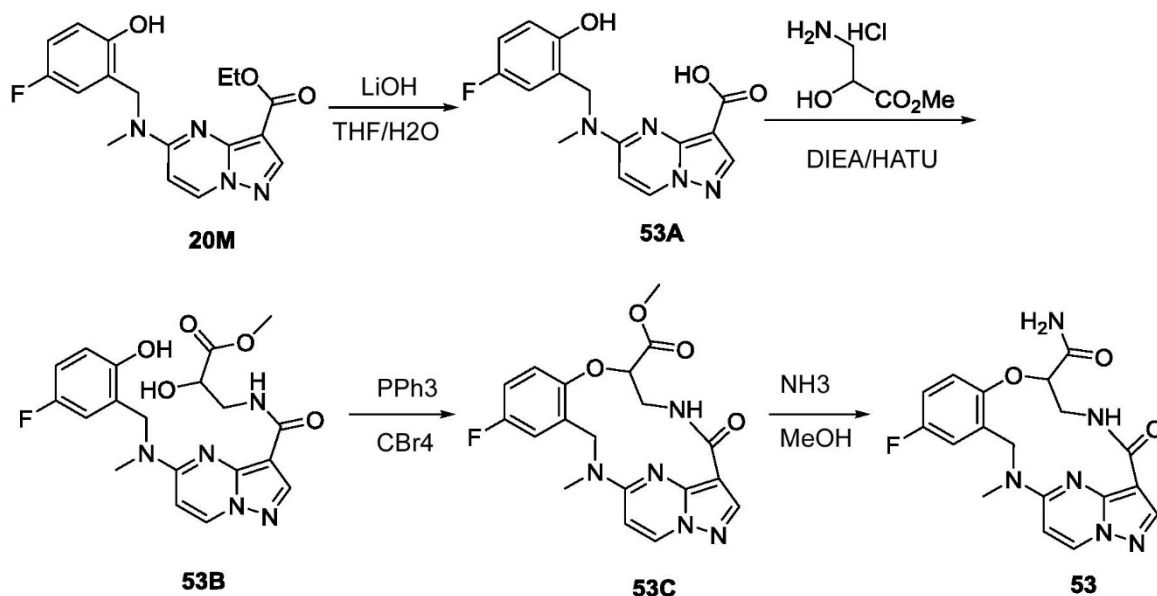
20

25

Ejemplo 53.



30 El Ejemplo 53 se preparó usando los procedimientos que se muestran en el siguiente esquema:



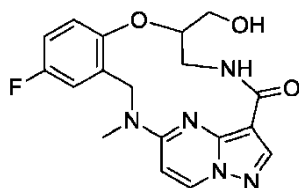
Etapa 1. Ácido 5-[1-(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (53A). A una solución de éster etílico del ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (20M, 300 mg, 0,87 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió LiOH (420 mg, 10 mmol), seguido por 5 ml de H₂O. La mezcla se mantuvo en agitación a 60 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2-3. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 317,4 (M+H)⁺.

Etapa 2. Éster metílico del ácido 3-({5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil]-amino)-2-hidroxi-propiónico (53B). A una solución de 53A (80 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-propiónico (70 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (1,0 ml, 5,7 mmol), seguido de HATU (140,0 mg, 0,5 mmol). Se dejó que la solución alcanzara temperatura ambiente lentamente. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente y el sólido blanco resultante se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 418,4 (M+H)⁺.

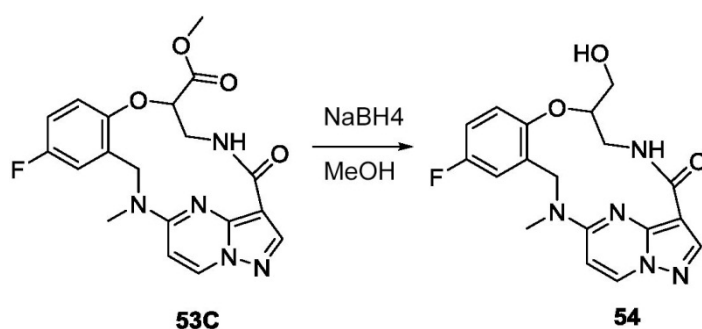
Etapa 3. 11-Fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaclotridecina 7-carboxilato de metilo (53C). A una solución de 53B (83 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml) se añadió PPh₃ (263 mg, 1,0 mmol), seguido de CBr₄ (332 mg, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se redisolvió en DMF (5 ml), seguido de la adición de K₂CO₃ (116,8 mg, 0,84 mmol). A continuación, se agitó la mezcla a 80 °C hasta una formación completa del producto deseado. La mezcla se diluyó a continuación con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en columna de sílice (0-10 %, MeOH/DCM) para dar 53C como un sólido blanco (40 mg). LC-MS (ESI⁺) *m/z* 400,2 (M+H)⁺.

Etapa 4. Para obtener 53C (20 mg, 0,05 mmol), se añadió NH₃ en solución en MeOH (7 N, 2 ml). Se agitó la mezcla a 60 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en columna de sílice (0-10 %, MeOH/DCM) para dar el Ejemplo 53 como un sólido blanquecino (8 mg). LC-MS (ESI⁺) *m/z* 385,5 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 6,2, 3,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,63-5,44 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

30 Ejemplo 54.

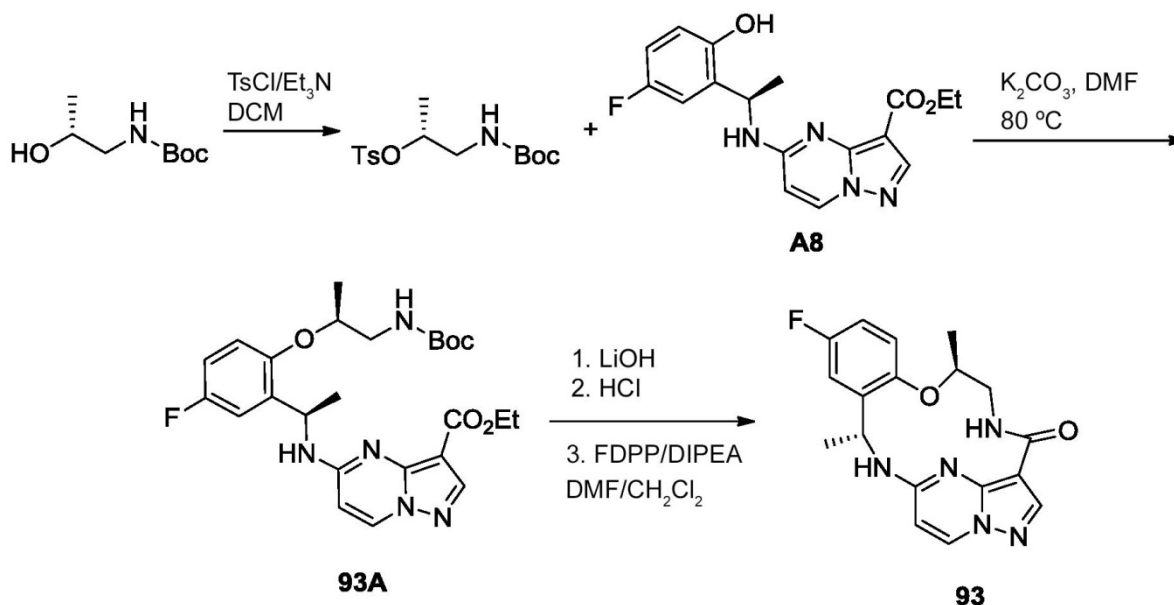


El Ejemplo 54 se preparó usando el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema:



5 A una solución del compuesto 53C (20 mg, 0,05 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaBH₄ (19 mg, 0,5 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla durante 4 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en columna de sílice (0-10 %, MeOH/DCM) para dar el producto deseado como un sólido blanco (8 mg). LC-MS (ESI⁺) *m/z* 372,5 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01-6,85 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,55-5,43 (m, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 3H), 3,23 (s, 3H).

Ejemplo 93.



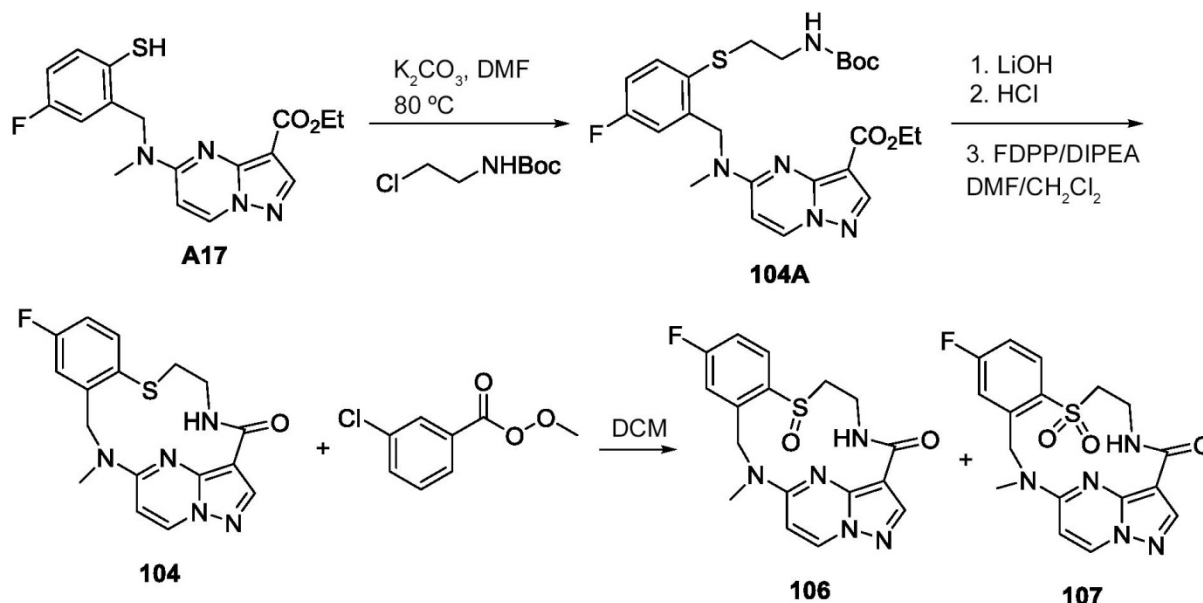
10 Etapa 1. A una solución de (*R*)-(2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 5,71 mmol) y cloruro de tosilo (1,14 g, 6,00 mmol) en DCM (29 ml) se añadió trietilamina (1,44 g, 14,28 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (40 g), 0-20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar (*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il-4-metilbencenosulfonato (1,12 g, 3,40 mmol, 59,54 % de rendimiento).

15 Etapa 2. A una solución de A8 (100,00 mg, 0,290 mmol) y (*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il-4-metilbencenosulfonato (143,50 mg, 0,436 mmol) en DMF (1,45 ml) se añadió K₂CO₃ (200,7 mg, 1,45 mmol) y se calentó a 80 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), 0-60% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol, 22,59% de rendimiento).

25 Etapa 3. A una solución de 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (2 ml) se añadió solución acuosa de LiOH (2 M, 2 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. El matraz de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y metanol y, a continuación, se extinguió con una solución acuosa de HCl (2 M, 2 ml) hasta pH < 5. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se secó a alto vacío durante la noche. A una solución del producto ácido en DCM (4 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se concentró bajo presión reducida y se secó a alto vacío. A una solución del producto de-Boc y FDPP (27,62 mg, 0,0719 mmol) en DMF (1,6 ml) se añadió base de Hunig (42,23 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2,5 horas y, a continuación, se extinguió la reacción con solución de Na₂CO₃ 2 M (2 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos y a continuación se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los

extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), 0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 93 (10,1 mg, 0,0284 mmol, 43,49 % de rendimiento en tres etapas).

Ejemplos 104, 106 y 107



5

Etapa 1. A una solución de A17·HCl (38 mg, 0,096 mmol) y (2-cloroetil)carbamato de terc-butilo (12,9 mg, 0,072 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió K_2CO_3 (33,1 mg, 0,24 mmol) y se calentó a 80 °C con agitación durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), 0-60% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 104A (20,8 mg, 0,0413 mmol, 86,3% de rendimiento).

10

Etapa 2. 104 se preparó de acuerdo con el Procedimiento general C a partir de 104A como un sólido blanco.

Etapa 3. A una solución de 104 (4,6 mg, 0,0129 mmol) en DCM (0,3 ml) se añadió 3-clorobenzoperoxoato de metilo (2,2 mg, 0,0129 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos, seguido de la adición de una solución saturada de NaHCO_3 (3 ml.) y extracción con DCM (4 x 4 ml). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), 0-12,5 % de metanol en diclorometano) proporcionó 106 (0,5 mg, 10,4 % de rendimiento) y 107 (1,7 mg, 33,9 % de rendimiento).

15

Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, especialmente los Procedimientos generales A, B y C, tal como se describe en el presente documento.

Ej.	Datos analíticos
11-1	MS: 377,7 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,49 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 9,2, 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 16,2, 8,7 Hz, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
20	MS: 342,2 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,43 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 14,9, 1,5 Hz, 1H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 10,2, 4,3 Hz, 1H), 4,04-4,10 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H).
39	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 376,5 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,51 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, <i>J</i> = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,31 (ddd, <i>J</i> = 10,9, 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H).
40	MS: 356,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,12 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, <i>J</i> = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 15,1, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

ES 2 735 729 T3

Ej.	Datos analíticos
41	MS: 343,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,82 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).
42	MS: 342,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 10,01 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, <i>J</i> = 15,8, 1,6 Hz, 1H), 4,55 (dt, <i>J</i> = 9,9, 3,7 Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 3,98 (dd, <i>J</i> = 15,9, 1,0 Hz, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).
43	MS: 356,6 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,27 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,96 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 6,41 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 4,43 (dt, <i>J</i> = 10,0, 4,4 Hz, 1H), 4,09 (ddd, <i>J</i> = 10,3, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,87 (dd, <i>J</i> = 15,0, 0,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 15,0, 7,2 Hz, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
44	MS: 370,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,28 (dd, <i>J</i> = 5,8, 4,0 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 1H), 1,58-1,81 (m, 2H), 0,97 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).
45	MS: 370,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,87-8,98 (m, 1H), 8,69-8,79 (m, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 5,09-5,18 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,50-4,56 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 15,30 Hz, 1H), 3,57-3,68 (m, 2H), 1,23-1,27 (m, 6H).
46	MS: 368,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,35 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,07-8,15 (m, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,53 (dd, <i>J</i> = 15,1, 1,5 Hz, 1H), 4,47 (dt, <i>J</i> = 10,22, 4,25 Hz, 1H), 4,34 (t, <i>J</i> = 5,08 Hz, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 15,30 Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 2H), 3,79-3,92 (m, 1H), 1,12-1,16 (m, 1H), 1,03-1,08 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 1H).
47	MS: 372,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,25 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 14,6 Hz, 1H), 4,96 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,24 (ddd, <i>J</i> = 10,9, 6,8, 4,2 Hz, 1H), 4,09-4,20 (m, 2H), 3,91 (dt, <i>J</i> = 15,2, 5,5 Hz, 1H), 3,67-3,82 (m, 3H), 3,39-3,51 (m, 1H).
48	MS: 356,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,70 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,64-5,73 (m, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 4,28 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,10 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
49	MS: 324,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,52 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,69 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 4,47 (dt, <i>J</i> = 10,1, 4,1 Hz, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H).
50	MS: 328,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,80 (d, <i>J</i> = 7,82 Hz, 1H), 8,89 (t, <i>J</i> = 6,00 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 7,62 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 6,39 (d, <i>J</i> = 7,62 Hz, 1H), 5,13-5,21 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 3,87-4,00 (m, 4 H).
51	MS: 342,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i> con CD ₃ OD) δ (ppm) 8,14 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,88 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 7,6, 3,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 5,75 (td, <i>J</i> = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,09 (tdd, <i>J</i> = 9,6, 6,4, 3,9 Hz, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
51-1	MS: 342,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,71 (d. a., <i>J</i> = 5,21 Hz, 1H), 8,77 (d. a., <i>J</i> = 6,86 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,41 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,11-7,22 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 6,36 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 5,63 (dd. a., <i>J</i> = 6,86, 5,49 Hz, 1H), 4,50 (dt, <i>J</i> = 10,15, 3,98 Hz, 1H), 4,01 (td, <i>J</i> = 9,61, 3,84 Hz, 1H), 3,87 (dt, <i>J</i> = 10,09, 3,74 Hz, 1H), 3,35-3,46 (m, 1H), 1,45 (d, <i>J</i> = 7,14 Hz, 3H).
52	MS: 376,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 9,92 (s, 1H), 8,29-8,18 (m, 2H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 9,2, 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 6,37-6,26 (m, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 1,74 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).
55	MS: 385,6 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ (ppm) 8,35 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,24-6,96 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,41 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,31-5,05 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
56	MS: 372,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ (ppm) 8,35 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 6,5, 1,8 Hz, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 13,1, 9,9 Hz, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,73 (dd, <i>J</i> = 12,6, 5,1 Hz, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

ES 2 735 729 T3

Ej.	Datos analíticos
57	MS: 371,4 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ (ppm) 8,46 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 6,88-6,78 (m, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H).
58	MS: 358,5 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (300 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ (ppm) 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 6,10 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,11-4,85 (m, 3H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 15,1, 5,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 14,0, 9,9 Hz, 1H), 3,83-3,68 (m, 3H), 3,44 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H).
59	MS: 386,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,97 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 7,00 (td, <i>J</i> = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 5,90 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,27 a 4,34 (m, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 9,33 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H).
60	MS: 371,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,98 (s. a., 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 6,24 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,44 (s. a., 1H), 7,28 (s. a., 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 6,94 (td, <i>J</i> = 8,5, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 3,84-3,97 (m, 2H).
61	MS: 343,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,22 (dd, <i>J</i> = 6,87, 2,86 Hz, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 3,44 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,59, 2,86 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,44 (dd, <i>J</i> = 14,89, 1,72 Hz, 1H), 4,69 (ddd, <i>J</i> = 10,88, 8,59, 4,58 Hz, 1H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,21 (d, <i>J</i> = 15,47 Hz, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 1H).
62	MS: 371,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,72-8,80 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,74 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 8,78, 2,74 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,23 Hz, 1H), 4,94-5,06 (m, 2H), 4,57-4,68 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 2) H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,59 Hz, 3H), 1,22 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 3H).
66	MS: 368,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,56 (dd, <i>J</i> = 6,87, 2,86 Hz, 1H), 9,02 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 9,74, 2,86 Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 4,68-4,80 (m, 1H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 10,60, 4,15 Hz, 1H), 4,05 (ddd, <i>J</i> = 10,45, 8,45, 4,01 Hz, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 1,26-1,38 (m, 1H), 0,63 (tt, <i>J</i> = 8,74, 4,44 Hz, 1H), 0,37-0,49 (m, 2H), 0,28 (dq, <i>J</i> = 9,31, 4,53 Hz, 1H).
67	MS: 370,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,75 (d. a., <i>J</i> = 6,30 Hz, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,06 (dt, <i>J</i> = 9,16, 1,43 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 6,39 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 5,13 (ddd, <i>J</i> = 10,02, 7,73, 1,72 Hz, 1H), 4,51 (dt, <i>J</i> = 9,88, 3,65 Hz, 1H), 3,94 (td, <i>J</i> = 9,88, 3,72 Hz, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 3H), 0,68 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 3H).
75	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,73 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,25 (t, <i>J</i> = 4,30 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,75 (d. a., <i>J</i> = 14,32 Hz, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,22 (d. a., <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 4,05 (d. a., <i>J</i> = 14,89 Hz, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 1,98-2,17 (m, 2H).
76-1	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,68 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 6,32 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 5,65-5,74 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 1,98-2,17 (m, 2H), 1,41 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 3H).
84	MS: 358,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,78 (d, <i>J</i> = 6,79 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 7,62 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,61 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 8,85, 2,68 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 5,62 (quin, <i>J</i> = 6,90 Hz, 1H), 4,52 (dt, <i>J</i> = 10,15, 3,98 Hz, 1H), 3,98-4,11 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 1,45 (d, <i>J</i> = 7,07 Hz, 3H).
85	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,73 (d. a., <i>J</i> = 5,49 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 7,14 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,37 (d, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1H), 5,33-5,45 (m, 1H), 4,51 (dt, <i>J</i> = 10,15, 3,43 Hz, 1H), 3,98 (td, <i>J</i> = 9,88, 3,84 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,39 (td, <i>J</i> = 9,61, 2,74 Hz, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 1H), 0,87 (t, <i>J</i> = 7,14 Hz, 3H).
86	MS: 382,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,74 (dd, <i>J</i> = 7,16, 2,00 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,95-7,06 (m, 3H), 6,38 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,47 (ddd, <i>J</i> = 10,60, 7,16, 1,15 Hz, 1H), 4,54 (dt, <i>J</i> = 10,17, 3,79 Hz, 1H), 4,01 (td, <i>J</i> = 9,59, 3,72 Hz, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 1,83 (d. a., <i>J</i> = 2,29 Hz, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H).
87	MS: 346,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,40 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 8,23 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,23 Hz, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 15,09, 1,37 Hz, 1H), 4,08 (d, <i>J</i> = 14,82 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H).

ES 2 735 729 T3

Ej.	Datos analíticos
88	MS: 404,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,70 (dd, <i>J</i> = 6,87, 2,86 Hz, 1H), 9,26 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 4 H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 9,16, 3,44 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 4,56 (dt, <i>J</i> = 10,31, 4,01 Hz, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,87 (ddt, <i>J</i> = 13,75, 7,59, 3,94, 3,94 Hz, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H).
89	MS: 382,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,76 (dd, <i>J</i> = 7,45, 2,29 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,09 (dt, <i>J</i> = 9,74, 1,72 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 6,30, 1,72 Hz, 2H), 6,38 (d, <i>J</i> = 7,45) Hz, 1H), 5,56-5,63 (m, 1H), 4,51 (dt, <i>J</i> = 10,17, 3,79 Hz, 1H), 3,99 (td, <i>J</i> = 9,59, 3,72 Hz, 1H), 3,86 (ddt, <i>J</i> = 13,75, 7,45, 3,72, 3,72 Hz, 1H), 3,38-3,43 (m, 1H), 1,94 (ddd, <i>J</i> = 13,89, 7,88, 6,30 Hz, 1H) 1,44 (dt, <i>J</i> = 14,03, 7,30 Hz, 1H), 0,63-0,73 (m, 1H), 0,37-0,45 (m, 1H), 0,27-0,34 (m, 1H), 0,18 (dq, <i>J</i> = 9,24, 4,75 Hz, 1H), (-0,12)-(-0,04) (m, 1H).
90	MS: 372,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,68 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,36 (t, <i>J</i> = 4,01 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,45, 3,15 Hz, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 9,17, 4,58 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,66-5,75 (m, 1H), 5,45 (d, <i>J</i> = 4,58 Hz, 1H), 4,12-4,25 (m, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 9,16 Hz, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H).
91	MS: 372,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,70 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 8,31, 2,00 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,34 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 5,60 (quind, <i>J</i> = 7,02, 7,02, 7,02, 7,02, 1,72 Hz, 1H), 5,36 (d, <i>J</i> = 4,01 Hz, 1H), 4,42 (br d, <i>J</i> = 10,88 Hz, 1H), 4,01-4,14 (m, 2H), 3,88-3,97 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 1,41 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 3H).
92	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,41 (dd, <i>J</i> = 6,01, 3,72 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 9,74, 3,44 Hz, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 9,17, 4,58 Hz, 1H), 6,96 (ddd, <i>J</i> = 9,17, 8,02, 3,44 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 5,63-5,74 (m, 1H), 4,77-4,89 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H), 1,19 (d. a., <i>J</i> = 6,30 Hz, 3H).
93	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,82 (dd, <i>J</i> = 8,02, 2,29 Hz, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 9,45, 3,15 Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 5,53 (quind, <i>J</i> = 6,87, 6,87, 6,87, 6,87, 1,15 Hz, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 3,90 (ddd, <i>J</i> = 13,46, 8,31, 4,01 Hz, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 3H), 1,44 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 3H).
94	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,49 (dd, <i>J</i> = 7,45, 2,86 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 9,45, 3,15 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,54 (dd, <i>J</i> = 14,89, 1,72 Hz, 1H), 4,55 (ddd, <i>J</i> = 7,59, 5,87, 4,30 Hz, 1H), 4,08 (d, <i>J</i> = 14,89 Hz, 1H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,16 (ddd, <i>J</i> = 13,60, 7,88, 3,15 Hz, 1H), 1,45 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 3H).
95	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,71 (d, <i>J</i> = 8,59 Hz, 1H) 8,76 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H) 8,09 (s, 1H) 7,25 (dd, <i>J</i> = 9,45, 3,15 Hz, 1H) 7,02-7,09 (m, 1H) 6,95-7,00 (m, 1H) 6,71 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H) 5,68 (dd, <i>J</i> = 14,89, 1,15 Hz, 1H) 4,34 (dd, <i>J</i> = 9,45, 1,43 Hz, 1H) 4,24-4,30 (m, 1H) 4,10 (d, <i>J</i> = 14,89 Hz, 1H) 3,94 (dd, <i>J</i> = 9,74, 4,01 Hz, 1H) 3,58 (s, 3H) 1,36 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H).
96	MS: 372,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,64 (d, <i>J</i> = 8,23 Hz, 1H) 8,27 (s. a., 1H) 8,08 (s, 1H) 7,15 (d. a., <i>J</i> = 6,59 Hz, 1H) 7,04-7,10 (m, 1H) 6,96-7,02 (m, 1H) 6,66 (d, <i>J</i> = 8,23 Hz, 1H) 5,11 (s. a., 1H) 4,28 (s. a., 2H) 4,15 (s. a., 1H) 4,06 (s. a., 1H) 3,90 (s. a., 2H) 3,57 (s, 3H) 3,29 (s. a., 1H).
97	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,49 (dd, <i>J</i> = 7,45, 2,86 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 9,74, 2,86 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,54 (dd, <i>J</i> = 14,89, 1,72 Hz, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,08 (d, <i>J</i> = 15,47 Hz, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,16 (ddd, <i>J</i> = 13,46, 7,73, 2,86 Hz, 1H), 1,45 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 3H).
98	MS: 358,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,76 (dd, <i>J</i> = 7,45, 2,29 Hz, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 6,45 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,57-5,66 (m, 1H), 5,16-5,25 (m, 1H), 4,52 (dt, <i>J</i> = 10,17, 3,79 Hz, 1H), 3,99 (td, <i>J</i> = 9,74, 4,01 Hz, 1H), 3,87 (ddt, <i>J</i> = 13,82, 7,52, 3,94, 3,94 Hz, 1H), 3,71 (ddd, <i>J</i> = 11,17, 8,31, 6,30 Hz, 1H), 3,59 (dt, <i>J</i> = 1 1,17, 5,01 Hz, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H).
99	MS: 372,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,72 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 8,40 (t, <i>J</i> = 4,01 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 9,16, 2,86 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 6,42 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 5,63-5,72 (m, 1H), 5,16 (t, <i>J</i> = 5,44 Hz, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 1H), 3,65 (ddd, <i>J</i> = 11,17, 8,31, 6,30 Hz, 1H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 2H).
100	MS: 356,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,46 (dd, <i>J</i> = 7,16, 2,58 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 9,74, 2,29 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 6,20-6,30 (m, 1H), 4,50 (dt, <i>J</i> = 10,31, 4,01 Hz, 1H), 4,05 (ddd, <i>J</i> = 10,31, 9,16, 4,01 Hz, 1H), 3,85 (ddt, <i>J</i> = 13,68, 7,52, 3,72, 3,72 Hz, 1H), 3,38-3,49 (m, 4 H), 1,53 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 3H).

Ej.	Datos analíticos
101	MS: 400,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,58 (dd, <i>J</i> = 7,45, 2,86 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 9,16, 2,86 Hz, 1H), 7,00-7,14 (m, 2H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 14,61, 1,43 Hz, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 12,60 Hz, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,81 a 3,92 (m, 2H), 3,39 a 3,47 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).
102	MS: 327,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,58-9,70 (m, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 9,74, 2,86 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 6,84-6,97 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 1H), 3,90-4,06 (m, 3H), 3,42-3,64 (m, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H).
103	MS: 341,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,04 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 8,56 (t, <i>J</i> = 4,01 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 9,74, 2,86 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H), 6,81-6,96 (m, 2H), 4,19-4,29 (m, 2H), 3,53-3,63 (m, 4H), 3,24-3,31 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H).
104	MS: 358,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,79 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 7,45, 2,86 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,59, 5,73 Hz, 1H), 7,10 (td, <i>J</i> = 8,59, 2,86 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 10,02, 2,58 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,79 (dd, <i>J</i> = 15,75, 1,43 Hz, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 16,04 Hz, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H).
105	MS: 411,2 (M+H) ⁺ .
106	MS: 374,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,84 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,09-8,19 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,35 (td, <i>J</i> = 8,45, 2,58 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 10,31, 2,29 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 5,75 (d, <i>J</i> = 16,61 Hz, 1H), 4,57 (d, <i>J</i> = 16,61 Hz, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48-3,57 (m, 1H).
107	MS: 390,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 8,83 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 9,16, 5,73 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (t. a., <i>J</i> = 5,16 Hz, 1H), 7,39 (td, <i>J</i> = 8,59, 2,86 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H), 5,37-5,54 (m, 1H), 4,61-4,76 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 5H), 3,46-3,54 (m, 1H).
108	MS: 371,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,73 (d. a., <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H) 9,09 (d, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1H) 8,41 (s, 1H) 7,20 (dd, <i>J</i> = 9,74, 2,86 Hz, 1H) 7,11 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H) 6,94 (dd, <i>J</i> = 9,16, 4,58 Hz, 1H) 6,78-6,88 (m, 1H) 4,44 (ddd, <i>J</i> = 8,88, 5,44, 4,01 Hz, 1H) 3,99-4,06 (m, 1H) 3,88-3,97 (m, 1H) 3,67-3,73 (m, 1H) 3,47-3,53 (m, 1H) 3,12-3,21 (m, 1H) 2,54-2,62 (m, 1H) 1,43 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 3H).
109	MS: 371,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,43 (d, <i>J</i> = 2,29 Hz, 1H) 8,73 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H) 8,57 (d, <i>J</i> = 7,50 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,17, 2,86 Hz, 1H) 7,00-7,11 (m, 2H) 6,34 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H) 5,61-5,73 (m, 1H) 4,37 (dd, <i>J</i> = 10,31, 4,01 Hz, 1H) 4,00 (ddt, <i>J</i> = 8,45, 4,30, 2,22, 2,22 Hz, 1H) 3,88-3,96 (m, 1H) 1,48 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H) 1,42 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 3H).
110	MS: 371,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 9,95 (d, <i>J</i> = 8,59 Hz, 1H) 8,79 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 1H) 8,58 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,45, 3,15 Hz, 1H) 6,98-7,05 (m, 1H) 6,92-6,97 (m, 1H) 6,34 (d, <i>J</i> = 8,02 Hz, 1H) 5,67 (quind, <i>J</i> = 7,02, 7,02, 7,02, 7,02, 1,72 Hz, 1H) 4,35 (dd, <i>J</i> = 9,45, 1,43 Hz, 1H) 4,20-4,30 (m, 1H) 3,93 (dd, <i>J</i> = 9,74, 4,01 Hz, 1H) 1,47 (d, <i>J</i> = 7,45 Hz, 3H) 1,37 (d, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H).
111	MS: 371,2 (M+H) ⁺ .
112	MS: 345,2 (M+H) ⁺ .

Se preparan ejemplos adicionales usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

Ejemplo biológico 1: Ensayos bioquímicos de cinasas.

5 La inhibición de enzimas MET/ALK/AXL/TRK se puede medir mediante el ensayo fluorométrico continuo Omnia (Invitrogen Inc.). Las reacciones se llevan a cabo en volúmenes de 50 µl en placas de 96 pocillos a 30 °C. Las mezclas contienen dominio cinasa diana recombinante humano 1 nM, péptido fosfoaceptor 2 µM, compuesto de prueba (11 dosis, diluciones en serie de 3 veces, DMSO final al 2 %) o DMSO solo, DTT 0,2 mM y MgCl₂ 10 mM en Hepes 20 mM, pH 7,5, y las reacciones se inician mediante la adición de ATP (concentración final de 100 µM) después de una incubación previa de 20 minutos. Las velocidades iniciales de formación de fosfopéptidos se miden durante 20 minutos usando un lector de microplacas Tecan Safire con ajustes de longitud de onda de 360 nm para la excitación y 485 nm para la emisión. Los valores K_i se calculan ajustando los datos a la ecuación para la inhibición competitiva usando un procedimiento de regresión no lineal (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA).

Ejemplo biológico 2: Ensayos ELISA de fosforilación de cinasa celular

15 Los experimentos se realizan en base a los procedimientos descritos en la publicación (Christensen, J. et al., "Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma", Mol. Cancer Ther. 2007, 6 (12): 3314-3322.) Todos los

experimentos se realizan en condiciones estándar (37 °C y 5 % de CO₂). Los valores de CI₅₀ se calculan mediante el ajuste de la curva de concentración/respuesta usando un procedimiento de cuatro parámetros basado en Microsoft Excel. Las células se siembran en placas de 96 pocillos en medio complementado con un 10 % de suero fetal bovino (FBS) y se transfieren a un medio libre de suero [con 0,04 % de seroalbúmina bovina (BSA)] después de 24 h. En los experimentos que investigan la fosforilación de RTK dependiente de ligando, se añaden los factores de crecimiento correspondientes durante hasta 20 min. Después de la incubación de células con un inhibidor durante 1 hora y/o ligandos apropiados para los tiempos designados, las células se lavan una vez con HBSS complementado con 1 mmol/L de Na₃VO₄ y se generan lisados de proteínas a partir de las células. Posteriormente, la fosforilación de las proteínas cinasas seleccionadas se evalúa mediante un procedimiento ELISA tipo sándwich usando anticuerpos de captura específicos para cubrir placas de 96 pocillos y un anticuerpo de detección específico para residuos de tirosina fosforilados. Las placas recubiertas con anticuerpo (a) se incuban en presencia de lisados de proteínas a 4 °C durante la noche, (b) se lavan siete veces en Tween 20 al 1 % en PBS, (c) se incuban en un anticuerpo fosfotirosina anti-total conjugada con peroxidasa de rábano picante (PY-20) (1:500) durante 30 min, (d) se lavan siete veces nuevamente, (e) se incuban en sustrato 3,3',5'-tetrametilbencidina peroxidasa (Bio-Rad) para iniciar una reacción colorimétrica que se detiene añadiendo H₂SO₄ 0,09 N y (f) se midió la absorbancia a 450 nm usando un espectrofotómetro. Las líneas celulares que se usan para las cinasas individuales incluyen A549 para MET, Karpas 299 para ALK, 293-AXL para AXL, PAET RKA para TRKA y PAE-TRKB para TRKB.

Ejemplo biológico 3: Ensayos de unión de cinasa.

Los ensayos de unión de cinasa se realizaron en DiscoverX usando el protocolo general KINOMEscan K_d (Fabian, M. A. et al., "A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors," Nat. Biotechnol. 2005, 23(3):329-36). Para la mayoría de los ensayos, se prepararon cepas de fago T7 marcadas con cinasa en un huésped de *E. coli* derivado de la cepa BL21. *E. coli* se cultivaron hasta la fase logarítmica y se infectaron con fago T7 y se incubaron con agitación a 32 °C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y se filtraron para eliminar los residuos celulares. Las cinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se etiquetaron con ADN para la detección de qPCR. Las perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina se trataron con ligandos de moléculas pequeñas biotiniladas durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para los ensayos de cinasa. Las perlas ligadas se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1 %, Tween 20 al 0,05 %, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando cinasas, perlas de afinidad ligadas y compuestos de prueba en tampón de unión 1x (20 % SeaBlock, 0,17x PBS, Tween 20 al 0,05 %, DTT 6 mM). Todas las reacciones se realizaron en placas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, Tween 20 al 0,05 %). Las perlas se volvieron a suspender en tampón de elución (1x PBS, Tween 20 al 0,05 %, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 μM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de cinasa en los eluatos se midió mediante qPCR. Los resultados de los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se presentan en la Tabla 2. Con este procedimiento, el Ejemplo 20 también tenía una afinidad de unión con PLK4 cinasa (K_d 2,9 nM).

Tabla 2.

Ej.	K _d TRKA (nM)	K _d TRKB (nM)	K _d TRKC (nM)	K _d JAK1 (nM)	K _d JAK2 (nM)	K _d JAK3 (nM)	K _d ALK (nM)	K _d ROS1 (nM)
11-1	1900						>30000	1900
20	0,031	0,18	0,30	>1000	4,8	120	80	21
39	0,23				27		180	4,7
40							600	410
41	6,00			280	2,6	33	200	
42	0,088							
43	0,086				3,7			
45	0,082				7,8			
49	0,14				24			
50	0,20				0,57			
51	0,065			65	0,15	4,3		
51-1	0,051			37	0,048	1,8	6,8	0,73
52	6,5						270	62
75	0,015				6,5			
92					0,12		8,2	

Ej.	K _d TRKA (nM)	K _d TRKB (nM)	K _d TRKC (nM)	K _d JAK1 (nM)	K _d JAK2 (nM)	K _d JAK3 (nM)	K _d ALK (nM)	K _d ROS1 (nM)
93					0,082		5,7	
98					0,74		14	
103					1,9		28	

Ejemplo biológico 4: Ensayo de proliferación de células Ba/F3.

Los ensayos de proliferación de células TRKA Ba/F3 fueron realizados por ACD (Advanced Cellular Dynamics). Las líneas celulares Ba/F3 se mantuvieron en medios de cultivo RPMI-1640 que contenían un 10 % de suero fetal bovino y antibióticos. Se recogieron células en fase de crecimiento logarítmica y se distribuyeron 5.000 células en cada pocillo de una placa de 384 pocillos en 50 µl de medio de crecimiento. Se añadieron 50 nanolitros de compuesto diluido a los pocillos apropiados, por duplicado, y las células se cultivaron durante 48 horas a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %. La viabilidad se determinó añadiendo 15 µl de CellTiter-Glo y midiendo la luminiscencia, que se informa como unidades de luz relativas (RLU) medidas en recuentos por segundo. Los datos (RLU) para cada compuesto se normalizaron a la respuesta máxima promedio obtenida en presencia de vehículo (DMSO) solo. Estos datos se usaron para derivar el porcentaje de inhibición (100 - % de respuesta máxima) y el promedio de dos puntos de datos/concentraciones se usó para calcular los valores de CI₅₀ (concentración que causa una inhibición de la supervivencia celular del 50 % del máximo) mediante análisis de regresión no lineal usando el software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con este procedimiento, el Ejemplo 20 inhibió la proliferación celular de células TRKA Ba/F3 con una CI₅₀ de 3,0 nM. Los datos para los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se presentan en la Tabla 3.

Ejemplo biológico 5: Ensayo de creación de líneas y proliferación de línea celular estable EML4-ALK Ba/F3

El gen natural EML4-ALK (variante 1) se sintetizó en GenScript y se clonó en el plásmido pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences, Inc). La línea celular natural Ba/F3-EML4-ALK se generó infectando células Ba/F3 con lentivirus que contienen EML4-ALK de tipo natural. Se seleccionaron líneas celulares estables mediante tratamiento con puromicina, seguido de retirada de IL-3. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante la noche antes del tratamiento con compuesto. La proliferación celular se midió usando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) siguiendo el protocolo del fabricante después de 48 horas de diversas concentraciones de incubación del compuesto. Las determinaciones de CI₅₀ se realizaron usando el software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA.). Los datos para los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se presentan en la Tabla 3.

Ejemplo biológico 6: Ensayos de proliferación celular.

Se cultivaron células de líneas celulares colorrectales KM 12 (que albergan el gen de fusión TPM3-TRKA endógeno) en medio DMEM, complementado con suero fetal bovino al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. La proliferación celular se midió usando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) siguiendo el protocolo del fabricante después de 72 horas de incubación. Las determinaciones de CI₅₀ se realizaron usando el software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

Alternativamente: Se cultivaron células de líneas celulares colorrectales KM12 (que albergan el gen de fusión TPM3-TRKA endógeno) en medio DMEM, complementado con suero fetal bovino al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina. Se cultivaron células de la línea celular de trombocitemia esencial SET-2 (que albergan la mutación puntual JAK2 V618F endógena) o la línea celular Karpas-299 del linfoma de linfocitos T (que alberga el gen de fusión ALPM-ALK endógena) en medio RPMI, complementado con 10 % de suero fetal bovino y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. La proliferación celular se midió usando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) siguiendo el protocolo del fabricante después de 72 horas de incubación. Las determinaciones de CI₅₀ se realizaron usando el software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

Los datos para los compuestos sometidos a prueba en estos ensayos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Ej.	prolif. células KM12 CI ₅₀ (nM)	prolif. células SET2 CI ₅₀ (nM)	prolif. células Karpas 299 CI ₅₀ (nM)	prolif. células EML4-ALK Ba/F3 CI ₅₀ (nM)
11-1	>10000	>10000	>10000	
20	0,86	2000	1000	

ES 2 735 729 T3

Ej.	prolif. células KM12 CI ₅₀ (nM)	prolif. células SET2 CI ₅₀ (nM)	prolif. células Karpas 299 CI ₅₀ (nM)	prolif. células EML4-ALK Ba/F3 CI ₅₀ (nM)
39	3,8	8800	3800	
40	204	>10000	>10000	
41	118	1500	3900	
42	4,0	2000	3400	
43	2,6	1700	2800	
44	9,9	2030	4100	
45	0,35	8000	>10000	
46	1,5	7000	7100	
47	31	>10000	>10000	
48	62	6000	6000	
49	6,7	7000	3900	
50	74	6000	4100	
51	3,2	425	832	
51-1	1,3	234	289	248
52	52	3600	7800	
59	>1000			
60	>1000			
61	0,6	3747	3900	
62	0,9		4000	
66	17,5	1543	1900	
67	2,8	1231	1200	
75	0,6	4436	3900	
76-1	5,8	1003	3800	
84	0,8	3146	4200	
85	0,9	928	1080	
86		1998	1000	
87	0,3	2734	1591	
88	50,4	1900	3129	
89	0,2	859	1398	
90	1,8	5911	1653	
91	1,8	1536	961	
92	0,3	142	88,7	78,6
93	0,5	242	23,7	21,1
94	0,2	>10000	>10000	
95	0,4	2673	4107	
96	0,6	6000	5000	
97	0,3	6500	1419	
98	7,4	808	281	
99	6,3	6848	506	
100	0,6	5834	5364	
101	>1000	6000	>10000	
102	1,2	2450	2304	

Ej.	prolif. células KM12 CI ₅₀ (nM)	prolif. células SET2 CI ₅₀ (nM)	prolif. células Karpas 299 CI ₅₀ (nM)	prolif. células EML4-ALK Ba/F3 CI ₅₀ (nM)
103	15	>10000	1956	
104	0,3	2353	5747	
105	500	>10000	>5000	
106	176	>10000	>10000	
107	75,6	3000	>10000	
108	3,6	870	619	
109	0,86	398	225	
110	0,7	219	163	
111	76	1996	329	

Ejemplo biológico 7: Estudios de mecanismo celular de acción / Ensayos de fosforilación de dianas de señal corriente abajo y TRKA.

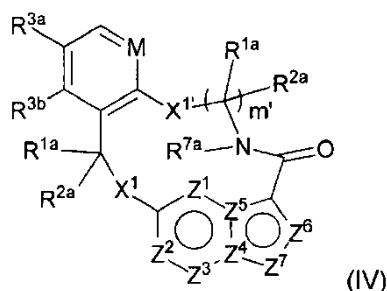
Se cultivaron células de líneas celulares colorrectales KM 12 (que albergan el gen de fusión TPM3-TRKA endógeno) en medio DMEM, complementado con suero fetal bovino al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina. Se sembraron un millón de células en una placa de 6 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. Las células se lavaron con 1xPBS y se recogieron después de 5 horas de tratamiento y se lisaron en tampón RIPA (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %, desoxicolato al 0,5 %, SDS al 0,1 %) complementado con EDTA 10 mM, proteasa Halt. e inhibidores de fosfatasa (Thermo Scientific). Los lisados de proteínas (20 µg) se resolvieron en geles premoldeados Bolt Bis-Tris al 4-12 % con tampón de migración MES (Life Technologies), se transfirieron a membranas de nitrocelulosa usando el sistema de transferencia Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad) y se detectaron con anticuerpos dirigidos a TRKA fosforilados (Cell Signaling Technology, Y496, Y680, Y681, clon C50F3; dilución 1:1000), TRKA total (Santa Cruz Biotechnology, sc-11; clon C-14, dilución 1:2000), AKT fosforilado (Cell Signaling Technology, S473, D9E, #9271; dilución 1:5000), AKT total (Cell Signaling Technology, 40D4; dilución 1:2000), ERK fosforilada (Cell Signaling Technology, Thr 202/204, D13,14.4E, #4370; dilución 1:2000), ERK total (Cell Signaling Technology, dilución 1:1000) y tubulina (Sigma, T4026, dilución 1:5000). Los anticuerpos se incubaron típicamente durante la noche a 4 °C con agitación suave, seguido de lavados e incubación con los anticuerpos secundarios conjugados con HRP apropiados. Las membranas se expusieron a un sustrato quimioluminiscente durante 5 minutos a temperatura ambiente (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). Las imágenes se obtuvieron con un sistema de formación de imágenes C-Digit (LI-COR Biosciences). La densidad relativa de las bandas se obtuvo directamente a través de Image Studio Digits de LICOR. Los valores de concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) se calcularon usando análisis de regresión no lineal a través de software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con este procedimiento, el Ejemplo 20 inhibió la autofosforilación de TPM3-TRKA con una CI₅₀ de 1,07 nM y la fosforilación de sus dianas de señalización corriente abajo AKT y ERK con una CI₅₀ de 2,80 nM y 2,00 nM, respectivamente, en células KM12.

Ejemplo biológico 8: Ensayos de actividad caspasa.

Las células KM12 se mantuvieron en medio DMEM complementado con un 10 % de suero fetal bovino y antibióticos. Se sembraron 500.000 células en una placa de 12 pocillos y se introdujeron diversas concentraciones de compuestos durante 72 horas. Para el tratamiento con estaurosporina, se añadieron 500 nM de STS a las 60 horas y se incubó durante 12 horas como control positivo. Todas las células se recogieron y se lavaron con 1xPBS dos veces y a continuación se lisaron en un tampón de lisis (HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, KCl 10 mM, EDTA 5 mM, NP40 al 1 %) complementado con inhibidores de la proteasa Halt y fosfatasa (Thermo Scientific). Para los ensayos de caspasa se incubaron aproximadamente 20 µl (20 µg) de lisado celular con 20 µl de reactivo caspasa3 glo (Promega), midiendo la actividad enzimática mediante la liberación de luminiscencia después de 20 minutos de incubación a 37 °C. Para la inmunoelectrotransferencia, los lisados celulares se hirvieron y se analizaron por SDS-PAGE/inmunotransferencia usando PARP o anticuerpos de actina. Con este procedimiento, el Ejemplo 20 indujo la apoptosis de células KM 12.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (IV):



en la que

- 5 M es CH o N;

X^1 y $X^{1'}$ son independientemente $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ o $-N(R^k)-$;

- 10 cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^a$ o $-OR^a$ en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, $-OH$, $-Oalquilo C_{1-4}$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_{1-4})$, $-N(alquilo C_{1-4})_2$, $NHC(O)alquilo C_{1-4}$, $-N(alquilo C_{1-4})C(O)alquilo C_{1-4}$, $-NHC(O)NHalquilo C_{1-4}$, $-N(alquilo C_{1-4})C(O)NHalquilo C_{1-4}$, $-NHC(O)N(alquilo C_{1-4})_2$, $-N(alquilo C_{1-4})C(O)N(alquilo C_{1-4})_2$, $-NHC(O)Oalquilo C_{1-4}$, $-N(alquilo C_{1-4})C(O)Oalquilo C_{1-4}$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo C_{1-4}$, $-CONH_2$, $-CONH(alquilo C_{1-4})$, $-CON(alquilo C_{1-4})_2$, $-Salquilo C_{1-4}$, $-S(O)alquilo C_{1-4}$, $-S(O)_2alquilo C_{1-4}$, $-S(O)NH(alquilo C_{1-4})$, $-S(O)_2NH(alquilo C_{1-4})$, $-S(O)N(alquilo C_{1-4})_2$, $-S(O)_2N(alquilo C_{1-4})_2$, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

15 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, deuterio, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-CN$ o $-CF_3$;

- 20 R^{7a} es H, alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-Oalquilo C_{1-4}$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_{1-4})$, $-N(alquilo C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo C_{1-4}$, $-CONH_2$, $-CONH(alquilo C_{1-4})$, $-CON(alquilo C_{1-4})_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

- 25 cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo mono- o bicíclico de R^k está independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} u $-OR^a$;

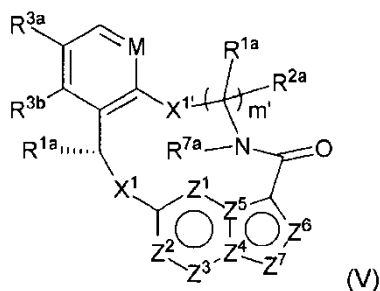
en el que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo;

- 30 cada Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 o Z^7 es independientemente N, NH o $C(R^x)$, en la que cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , $-Oalquilo C_{1-4}$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_{1-4})$, $-NH(fenilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-CN$ o $-CF_3$, siempre que al menos uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 o Z^7 sea N o NH;

y m' es 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula



en la que

M es CH o N;

X¹ y X^{1'} son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -O- o -N(R^k)-;

5 cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a o -OR^a en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NHalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)NHalquilo C₁₋₄, -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

15 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

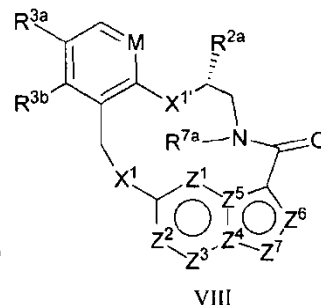
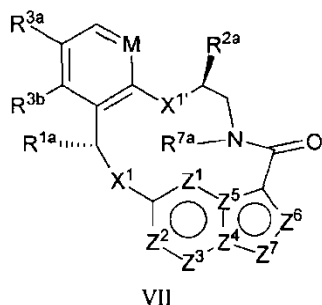
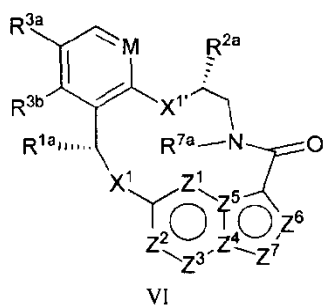
20 cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico de R^k está independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^a;

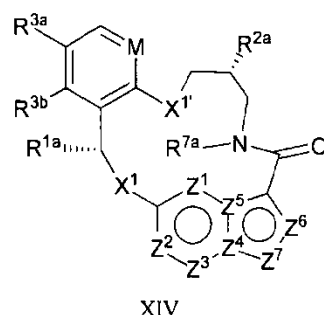
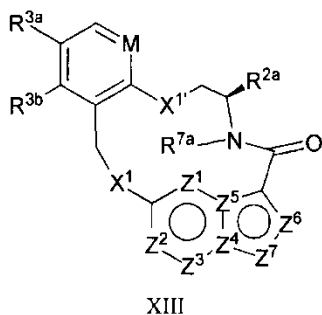
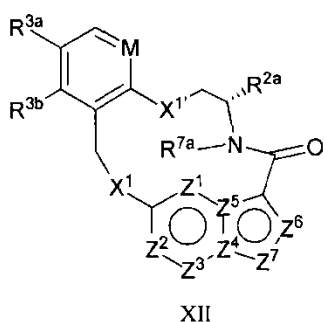
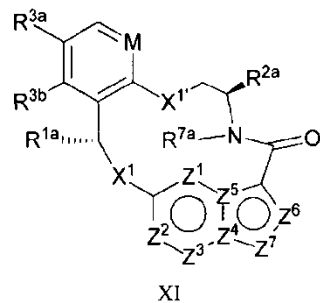
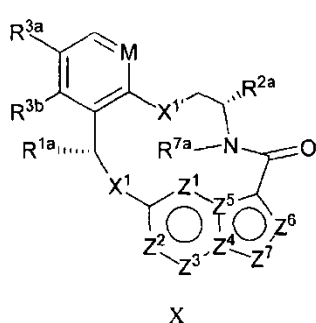
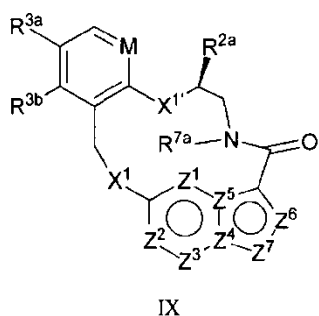
25 en el que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo;

30 cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en la que cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), -CN o -CF₃, siempre que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ sea N o NH;

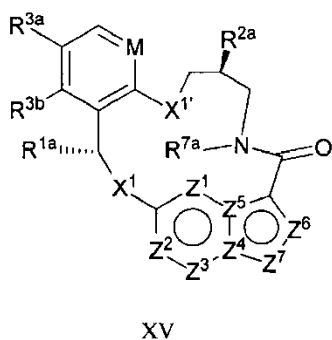
y m' es 2 o 3;

o seleccionado del grupo que consiste en





y



5 en la que

M es CH o N;

X1 y X1' son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^k)-;

10 cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a o -OR^a en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ está independientemente y opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)Nhalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Nhalquilo C₁₋₄, -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

15 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

20 R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;

25 cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico; en el que cada átomo de hidrógeno del alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7

miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono- o bicíclico de R^k está independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^a;

en el que cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo;

5 cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en la que cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), -CN o -CF₃, siempre que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ sea N o NH;

y

m¹ es 2 o 3;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en el que cada R^x cuando está presente es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en el que cada R^x cuando está presente es H.

15 5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en el que cada R^x cuando está presente es H y X¹ es -N(R^k)-.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en el que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -N(R^k)- y X¹ es -O-.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en el que cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X¹ es -O-.

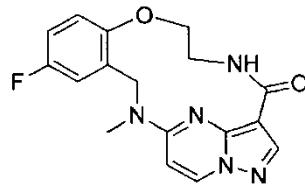
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^k se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^k es H o metilo.

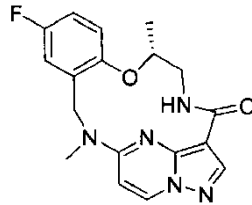
10. El compuesto de la reivindicación 1 se selecciona del grupo que consiste en (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-5(4H)-il]acetamida; 2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-5(4H)-il]acetamida; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona;

4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxamida; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-yl)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-yl)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona 14,14-dióxido; 6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][10,1,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][11,1,2,4,8]benzoxatiatriazaciclotridecin-4(14*H*)-ona 13,13-dióxido; 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][11,1,2,4,8]benzoxatiatriazaciclotridecin-4(14*H*)-ona 13,13-dióxido; 12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona; 12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona; (14*R*)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzoxatriazaciclotridecin-8(5*H*)-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8*H*-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5*H*)-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5*H*)-ona 4,4-dióxido; 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9*H*-1,16-etenopirazolo[3,4-*e*][7,2,4,8,11]benzotetraazaciclotridecin-9-ona 4,4-dióxido; 11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-metil(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-phenyl-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*R*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona; (7*S*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona; (7*R*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*R*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*R*)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-fluoro-7-hidroxi-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona; (7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona; 11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-yl)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona 8-óxido; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona 8,8-dióxido; (7*S*)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*S*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxathazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; and 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

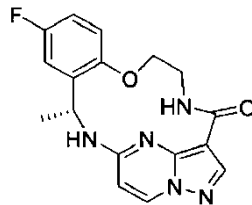
60 **11.** El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula



o

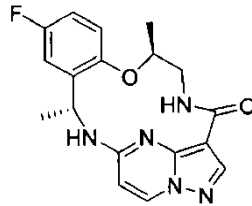


o

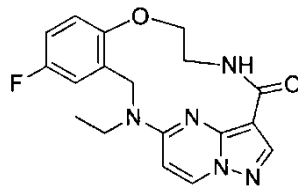


5

o

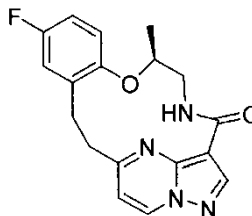


o



10

o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 **12.** Una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, el dolor, las enfermedades neurológicas, las enfermedades autoinmunitarias o la inflamación en un sujeto que necesita dicho tratamiento.