

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 507**

51 Int. Cl.:

C07D 405/10 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015 PCT/EP2015/080623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16097359**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15816165 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3233839**

54 Título: **Derivados de imidazopiridazina enlazados a heterociclilo como inhibidores de PI3Kβ**

30 Prioridad:

19.12.2014 EP 14199344

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

14.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MEVELLEC, LAURENCE, ANNE;
MEERPOEL, LIEVEN;
COUPA, SOPHIE;
PONCELET, VIRGINIE, SOPHIE;
PILATTE, ISABELLE, NOËLLE, CONSTANCE;
PASQUIER, ELISABETH, THÉRÈSE, JEANNE;
BERTHELOT, DIDIER, JEAN-CLAUDE;
QUEROLLE, OLIVIER, ALEXIS, GEORGES;
MEYER, CHRISTOPHE;
ANGIBAUD, PATRICK, RENÉ;
DEMESTRE, CHRISTOPHE, GABRIEL, MARCEL y
MERCEY, GUILLAUME, JEAN, MAURICE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 760 507 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopiridazina enlazados a heterociclilo como inhibidores de PI3K β

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de imidazopiridazina enlazados a heterociclilo, útiles como inhibidores de PI3K β . La invención se refiere, además, a procedimientos para preparar este tipo de compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un ingrediente activo, así como al uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

10 Existen tres clases de fosfoinositida-3-quinasas (PI3Ks): clase I, clase II y clase III. Las PI3Ks de clase I son las más asociadas con el cáncer humano [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Las fosfoinositida-3-quinasas (PI3Ks) de clase I se dividen en 2 subclases: clase I_A, compuesta de una subunidad catalítica p110 (p110a, p110b o p110d) y una subunidad reguladora p85 (p85a, p55a y p50a, p85b o p55g) y PI3K de clase I_B, representada por la subunidad catalítica p110g y las subunidades reguladoras p84 [B. Vanhaesebroeck y M.D. Waterfield (1999) *Experimental Cell Research.*, 253, 239-254]. Las PI3Ks de clase I_A son
15 activadas en una diversidad de tumores sólidos y no sólidos a través de mutación o delección del supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) o en el caso de p110a por mutaciones activantes [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Las PI3Ks también pueden ser activadas por tirosina quinasas receptoras (RTKs); p110b puede ser activada por receptores acoplados a proteína G [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Una vez activadas, las fosfoinositida-3-quinasas catalizan la fosforilación de fosfatidil-4,5-difosfato, conduciendo a la generación de fosfatidil,
20 3, 4, 5-trifosfato (PIP3) [Zhao L., Vogt P. K.(2008) *Oncogene* 27, 5486–5496]. PTEN antagoniza la actividad de las PI3Ks a través de la PIP3 de defosforilación [Myers M. P., Pass I., Batty I. H., Van der Kaay J., Stolarov J. P., Hemmings B. A., Wigler M. H., Downes C. P., Tonks N. K.(1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 13513–13518]. La PIP3 generada por la activación de PI3K o sostenida por la inactivación de PTEN se une a un subconjunto de dominios de unión a lípidos en dianas aguas abajo tales como el dominio de homología con pleckstrina del oncogen Akt, reclutándola con ello a la membrana plasmática [Stokoe D., Stephens L. R., Copeland T., Gaffney P. R., Reese C. B., Painter G. F., Holmes A. B., McCormick F., Hawkins P. T. (1997) *Science* 277, 567–570]. Una vez que la membrana plasmática Akt fosforila varias moléculas efectoras que están implicadas en numerosos procesos biológicamente relevantes tales como metabolismo, diferenciación, proliferación, longevidad y apoptosis [D. R. Calnan y A. Brunet
25 (2008) *Oncogene* 27; 2276]].

Varios estudios sugieren un papel clave para p110b en tumores deficientes en PTEN. Por ejemplo, la inactivación genética de p110b, pero no p110a, es capaz de bloquear la formación del tumor y la activación de Akt impulsada por la pérdida de Pten en la próstata anterior en un modelo de ratón [Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, Lee SH, Zhang J, Signoretti S, Loda M, Roberts TM, Zhao JJ. *Nature* 2008; 454:776–9]. Además de ello, otros estudios han
35 demostrado que un subconjunto de líneas de células tumorales humanas deficientes en PTEN es sensible a la inactivación de p110b más que de p110a [Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, deBeaumont R, Stegmeier F, Yao YM, Lengauer C (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)*; 105 13057]. La deficiencia de PTEN por inactivación genética o expresión reducida se produce frecuentemente en cánceres humanos tales como cánceres GBM, endometrial, pulmón, mama y cáncer de próstata, entre otros [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman
40 (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075].

Estos estudios sugieren que el tratamiento de cáncer deficiente en PTEN con agentes que inhiben p110b puede ser terapéuticamente beneficioso. Además de su papel en el cáncer, p110b puede ser una diana para la terapia antitrombótica. Se ha informado en modelos de ratón que la inhibición de PI3K puede prevenir contactos de adhesión estables de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ que elimina la formación oclusiva de trombos sin prolongar el tiempo de sangrado [S. P. Jackson *et al.* (2005) *Nature Medicine.*, 11, 507-514].
45

Además de ello, la vía fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K)/AKT es frecuentemente activada durante el progreso del cáncer de próstata (PCa) a través de la pérdida o mutación del gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). Después de la vía del receptor de andrógeno (AR), es el segundo impulsor principal del crecimiento de PCa. La combinación con terapia hormonal mejoró la eficacia de agentes dirigidos a PI3K/AKT en modelos de PCa PTEN-negativos. La regulación al alza de genes dirigidos a AR tras la inhibición de PI3K/AKT sugiere un interferencia compensatoria entre las vías PI3K–AR que, para un tratamiento de eficacia óptimo, podría requerir una co-dirección del eje AR [Marques RB, et al., High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/AKT Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models. *Eur Urol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]. Por lo tanto, inhibidores de PI3K β pueden ser combinados ventajosamente con terapias anti-andrógenos, incluyendo antagonistas de receptores de andrógenos e inhibidores de la biosíntesis de andrógenos en cánceres de próstata PTEN-negativos.
55

El documento WO 2009/060197 describe imidazopiridazinas para uso como inhibidores de la proteína quinasa.

El documento WO 2012/116237 describe entidades heterocíclicas que modulan la actividad de PI3 quinasa.

El documento WO 2011/123751 describe compuestos heterocíclicos como inhibidores selectivos de la actividad de PI3K.

El documento WO 2011/058109 se refiere a una serie de derivados de pirrol e imidazol bicíclicos condensados en calidad de inhibidores de quinasa.

5 El documento WO 2011/022439 describe entidades heterocíclicas que modulan la actividad de PI3 quinasa.

El documento WO 2008/014219 describe derivados de tiozolidinadiona en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento WO 2013/028263 se refiere a derivados de pirazolopirimidina en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento WO 2012/047538 se refiere a derivados de bencimidazol en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento WO 2013/095761 se refiere a derivados de imidazopiridina en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

10 El documento US 2013/0157977 se refiere a derivados de ácido bencimidazol-borónico en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento WO2007/038314 describe compuestos heterocíclicos, útiles como moduladores de quinasa.

El documento WO2008/030579 describe IRAK quinasa.

15 Los documentos WO2009/091374 y WO2008/008539 se refieren a derivados heterocíclicos condensados para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades mediadas por HGF.

El documento WO 2014/078211 describe compuestos heteroaromáticos en calidad de moduladores de PI3 quinasa.

El documento WO 2008/138834 se refiere a imidazopiridazinas sustituidas en calidad de inhibidores de PI3K lípido quinasa.

20 El documento WO 2010/007099 describe derivados de 2-aminoimidazo[1,2-b]piridazina en calidad de inhibidores de PI3K.

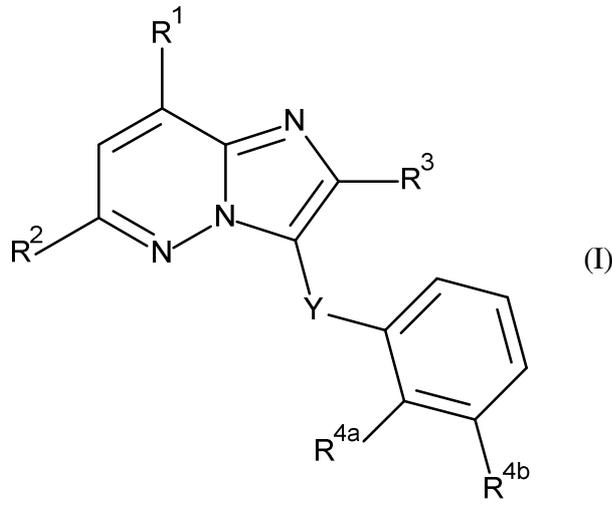
El documento WO 2011/047770 describe derivados de pirazolopirimidina en calidad de inhibidores de PI3K.

Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de nuevos inhibidores de PI3K β quinasa, abriendo con ello nuevas avenidas para el tratamiento o la prevención del cáncer, en particular cánceres deficientes en PTEN, más en particular cáncer de próstata. Por consiguiente, proporcionar tales compuestos es un objeto de la presente invención.

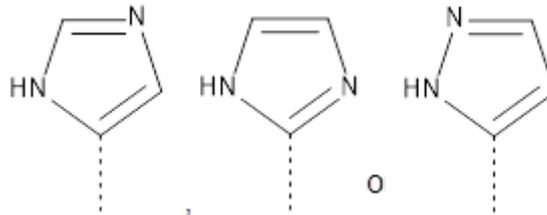
25 **Sumario de la invención**

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PI3K β . Los compuestos de acuerdo con la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de enfermedades tales como el cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares.

Esta invención concierne a compuestos de Fórmula (I)

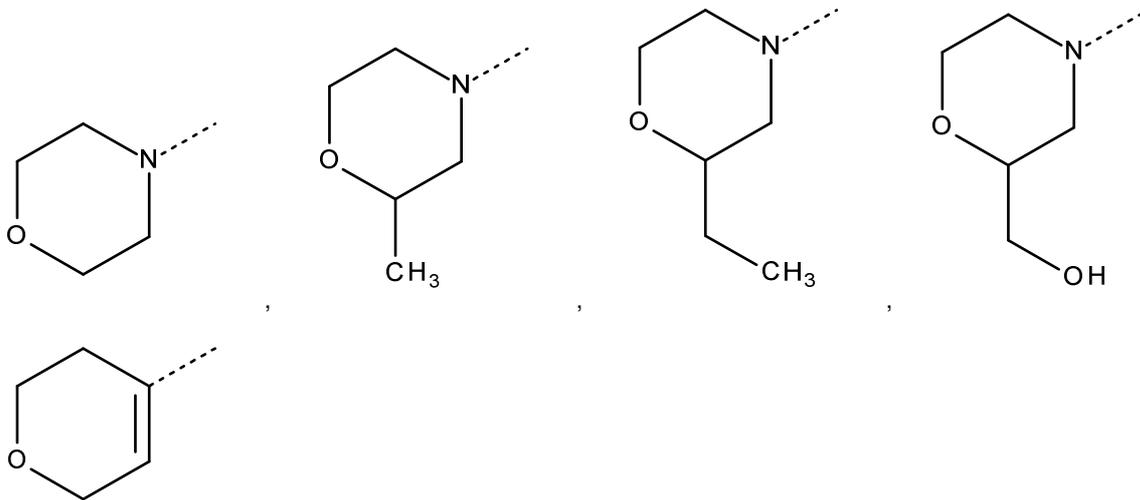


sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde



R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,

R² representa



R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹;

-CH(OH)-CH₂-Het¹; o alquilo C₁₋₄ sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het¹;

10 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄,

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, el Anillo A;

5 Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un sustituyente alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

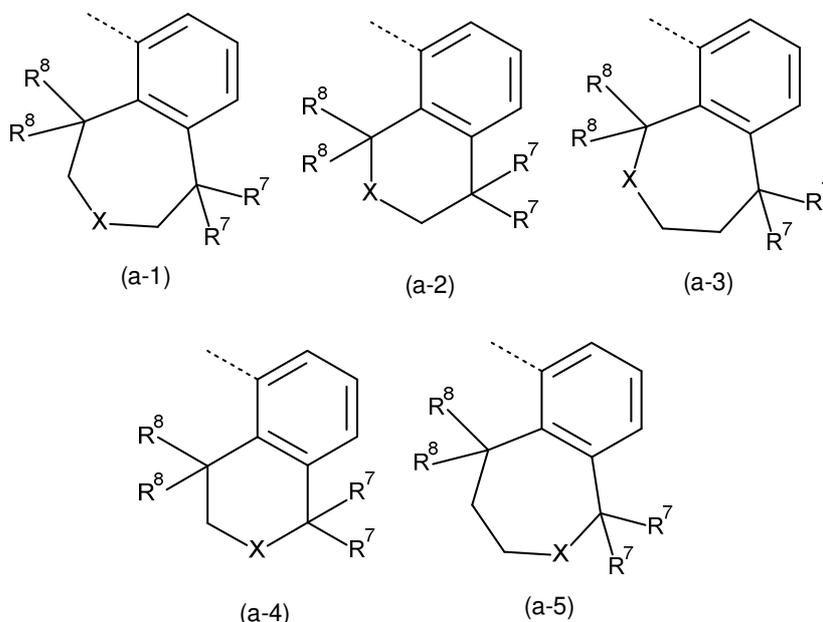
Y representa -CH₂- o -NH-;

10 R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH,

-NR⁵R⁶ y Het^a;

R^{4b} representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5):



15 ;

X representa -NH-, -O- o -N(alquil C₁₋₃)-;

ambos sustituyentes R⁷ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; o ambos sustituyentes R⁷ se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanol;

20 ambos sustituyentes R⁸ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o ambos sustituyentes R⁸ se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanol;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

25 cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el anillo B;

30

el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxilo o con un sustituyente hidroxilo;

5 p representa 1 o 2;

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

La presente invención también se refiere a métodos para preparar compuestos de la presente invención y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10 Se encontró que los compuestos de la presente invención inhiben PI3Kβ y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades tales como el cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares.

15 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden someterse a metabolismo para dar una forma más activa in vivo (profármacos).

A la vista de la farmacología antes mencionada de los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para uso como un medicamento.

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

La presente invención concierne también al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3Kβ, para el tratamiento o la prevención de cáncer.

25 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, se definen más detalladamente diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de esta forma puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

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

Cuando cualquier variable ocurra más de una vez en cualquier componente o en cualquier fórmula (por ejemplo la Fórmula (I)), su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los demás casos.

35 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, se pretende que indique que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución genere un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente resistente para superar un proceso de aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en forma de un agente terapéutico.

40 La persona experta entenderá que la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "opcionalmente sustituido" puede o puede no estar sustituido (esto significa sustituido o no sustituido, respectivamente).

45 Cuando dos o más sustituyentes estén presentes en un resto, estos pueden, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, reemplazar hidrógenos en el mismo átomo o pueden reemplazar átomos de hidrógeno en átomos diferentes en el resto.

Resultará claro para la persona experta que, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto, un sustituyente en un grupo heterociclilo puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo.

50 El prefijo "C_{x-y}" (en que x e y son números enteros), tal como se utilizan en esta memoria, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un

grupo alquilo C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo C₁₋₃ contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término "halo", como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto.

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

- 15 La expresión "alquilo C₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número comprendido entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferentemente desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₄ pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se ve en las reivindicaciones. Cuando se utiliza en la presente un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener.

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

- 25 El término "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1}, en donde n es un número que oscila entre 1 y 3. Grupos alquilo C₁₋₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Grupos alquilo C₁₋₃ pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se ve en las reivindicaciones. Cuando se usa en esta memoria un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, y similares.

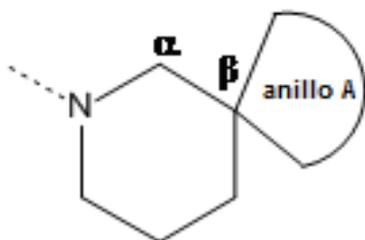
- 30 Un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N (tal como ocurre, por ejemplo, en las definiciones de Het¹, Het^a, Anillo A y Anillo B); en una realización particular, es un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p y N; en una realización más particular un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p y N.

- 35 Los ejemplos de un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N, incluyen, pero sin limitación, azetidino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxido-tietanilo, 1,1-dioxido-tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, y similares.

- 40 Het¹ y Het^a pueden estar unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono del anillo o heteroátomo del anillo, según sea apropiado, si no se especifica de otro modo.

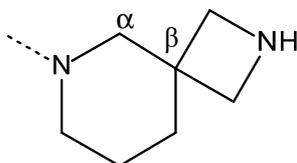
Resultará claro que cuando dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en la definición de Het¹ o Het^a se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A o el Anillo B, respectivamente, se forma un resto espiro.

- 45 Por ejemplo, cuando Het¹ representa 1-piperidinilo, en donde dos sustituyentes en el átomo de carbono en posición β se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A, se forma el siguiente resto espiro:

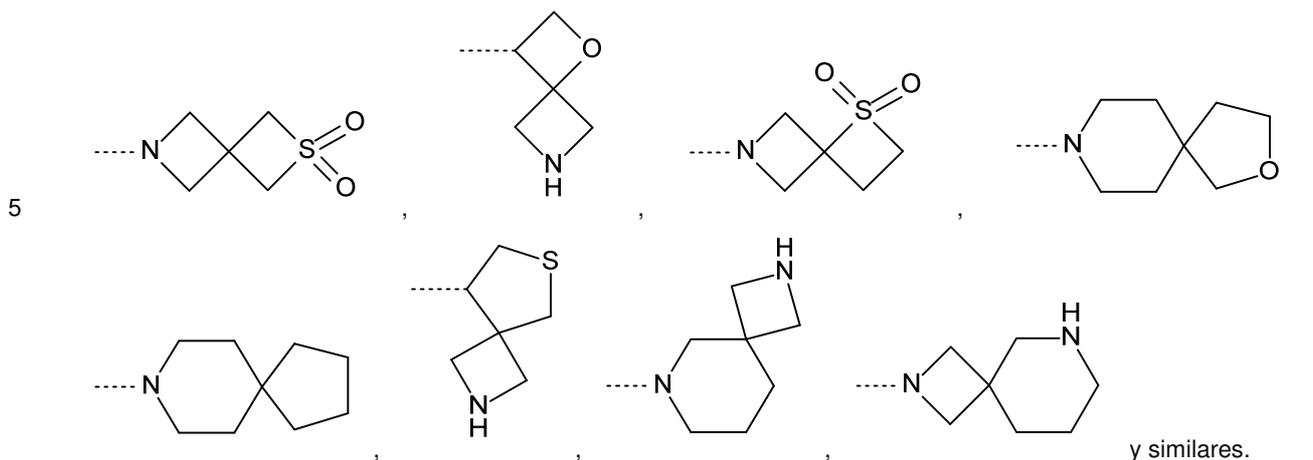


;

en particular, si en el ejemplo anterior el anillo A representa 3-azetidino, se forma el siguiente resto espiro:



Ejemplos de estos restos espiro incluyen, pero no se limitan a



Siempre que los sustituyentes estén representados por una estructura química, "---" representa el enlace de unión al resto de la molécula de fórmula (I).

10 El término "sujeto", tal como se emplea en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

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

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

20 Se pretende que el término "tratamiento", como se utiliza en esta memoria, se refiera a todos los procesos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

La expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en esta memoria, pretende incluir los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

Tal como se utiliza en esta memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados sólo como líneas continuas y no como enlaces en cuña o en cuña con trazo discontinuo, o indicado de otra manera como que tienen una configuración particular (por ejemplo *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómeros posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

- 5 Cuando uno de los sistemas de anillo esté sustituido con uno o más sustituyentes, esos sustituyentes pueden reemplazar, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto, cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o nitrógeno del sistema del anillo.

En lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria, la expresión “compuesto de Fórmula (I)” pretende incluir los estereoisómeros del mismo y las formas tautoméricas del mismo.

- 10 Los términos y expresiones “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas” en lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria se utilizan de manera indistinta.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

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

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Todas las formas atropisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

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

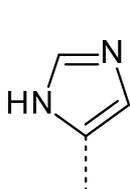
Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y sus mezclas.

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

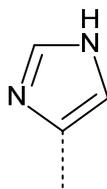
- 35 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de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

Algunos de los compuestos de Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Estas formas, en la medida en que puedan existir, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se deduce que un compuesto sencillo puede existir tanto en su forma estereoisomérica como tautomérica.

- 45 Por ejemplo, resultará claro para la persona experta que cuando R^1 representa



También



está incluido en el alcance de la invención.

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

Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y sus solvatos sean capaces de formar. Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado de este tipo. Ácidos apropiados comprende, por ejemplo. Ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; u ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. En cambio, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

Los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y los solvatos de estos que contengan un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma de sal se puede convertir, mediante tratamiento con un ácido, en la forma de ácido libre.

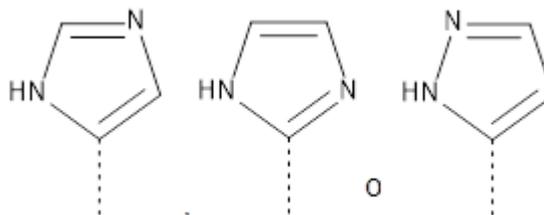
El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar, así como N-óxidos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de tales formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención, tal como se preparan en los procedimientos descritos más adelante, se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar una de otra siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I), y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radiactivo se selecciona a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radiactivo es ^2H .

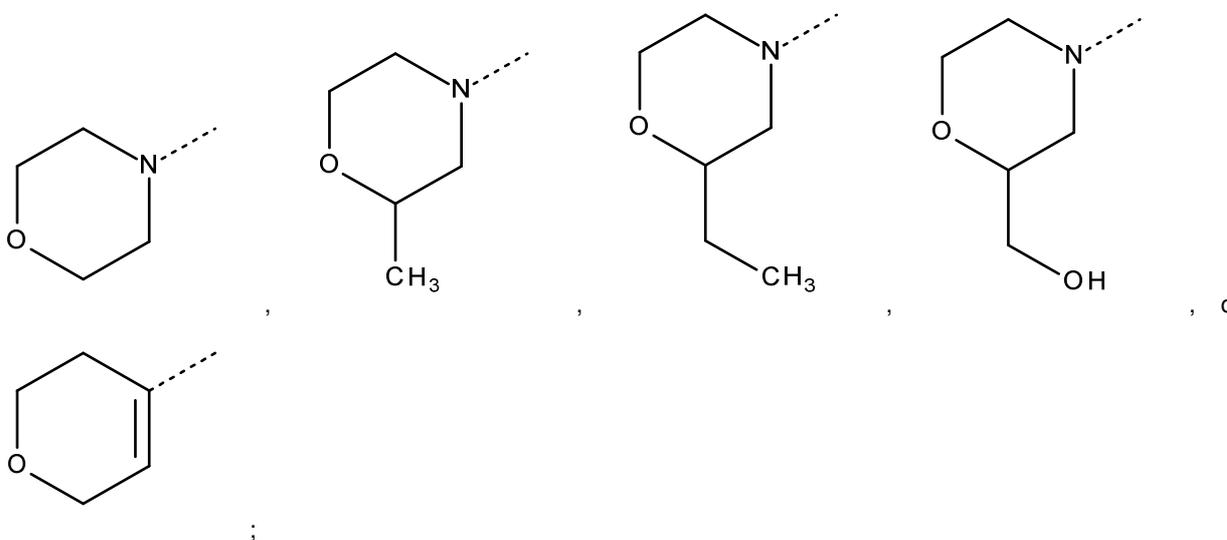
En particular, se pretende que los compuestos deuterados queden incluidos dentro del alcance de la presente invención.

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



R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂, ;

R² representa



5 R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹; o

alquilo C₁₋₄ sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het¹;

10 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄,

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, el Anillo A;

15 Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un sustituyente alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

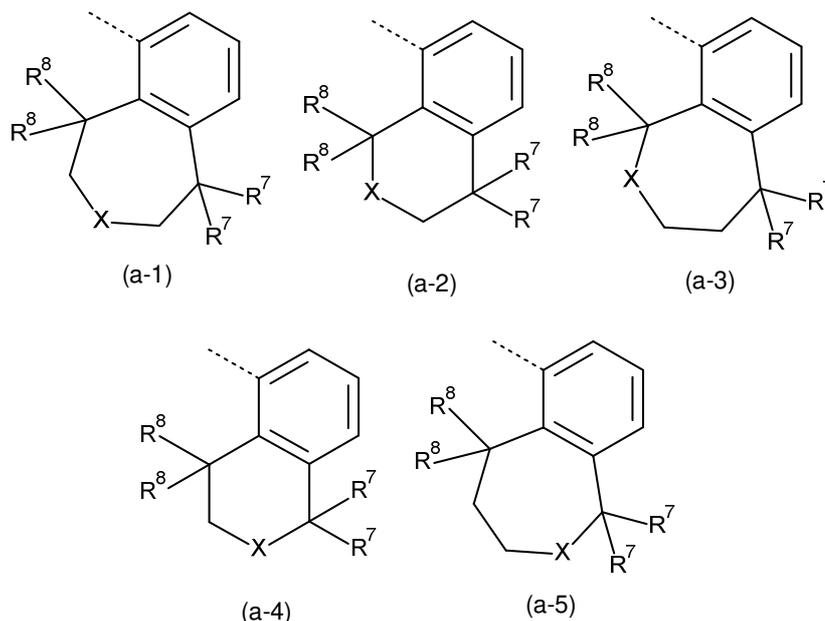
Y representa -CH₂- o -NH-;

20 R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het³ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH,

-NR⁵R⁶ y Het³;

R^{4b} representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5):



X representa –NH–, –O– o –N(alquil C₁₋₃)–;

ambos sustituyentes R⁷ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; o ambos sustituyentes R⁷ se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

5

ambos sustituyentes R⁸ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o ambos sustituyentes R⁸ se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

10 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, –S(=O)₂–alquilo C₁₋₆, hidroxi, –alquil C₁₋₄–S(=O)₂–alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxi; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el anillo B;

15

el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxi o con un sustituyente hidroxi;

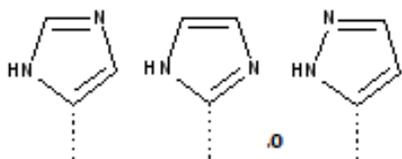
20

p representa 1 o 2;

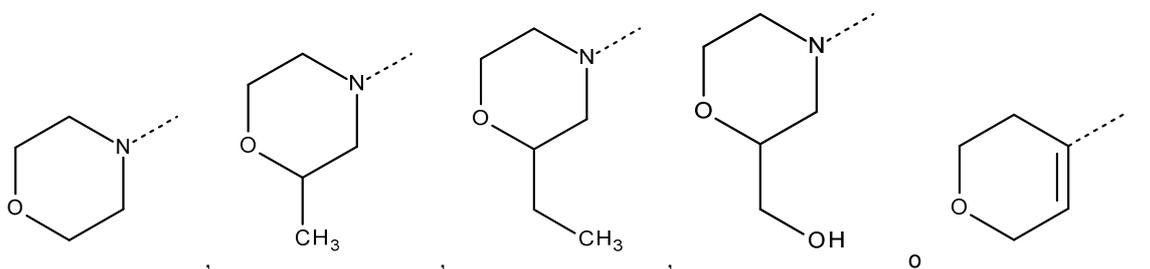
y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

25 R¹ representa –C(=O)OH, –C(=O)NH₂, –NH₂,



R² representa



R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹;

- 5 -CH(OH)-CH₂-Het¹; o alquilo C₁₋₄ sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het¹;

Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄,

- 10 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxi y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxi; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, el Anillo A;

Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un sustituyente alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxi, o con un sustituyente hidroxi;

- 15

Y representa -CH₂- o -NH-;

R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes -NR⁵R⁶;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

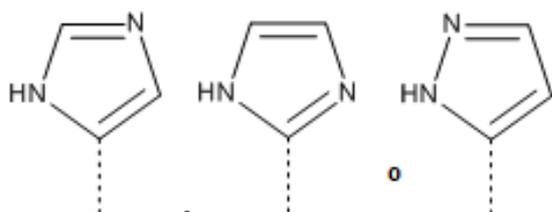
- 20 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

p representa 1 o 2;

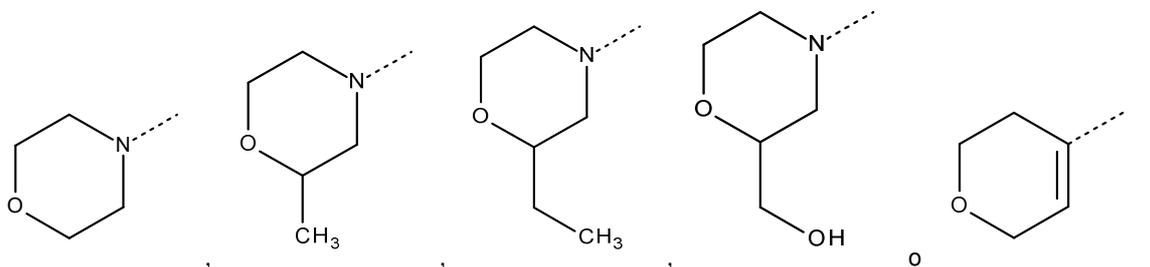
y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

- 25 R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² representa



R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹; o

- 5 alquilo C₁₋₄ sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het¹;

Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄,

- 10 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxi y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxi; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, el Anillo A;

- 15 Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un sustituyente alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxi, o con un sustituyente hidroxi;

Y representa -CH₂- o -NH-;

R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes -NR⁵R⁶;

R^{4b} representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

- 20 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

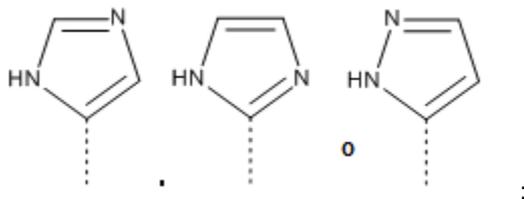
R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

p representa 1 o 2;

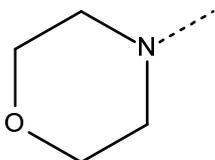
y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² representa



;

R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹; o

-CH(OH)-CH₂-Het¹;

- 5 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxil y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;
- 10

Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxil;

Y representa -CH₂- o -NH-;

- 15 R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

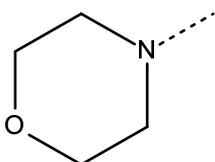
p representa 2;

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

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

R¹ representa -NH₂;

R² representa



;

- 25 R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹; o

-CH(OH)-CH₂-Het¹;

- 30 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ e hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N;

Y representa -CH₂-;

- 35 R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

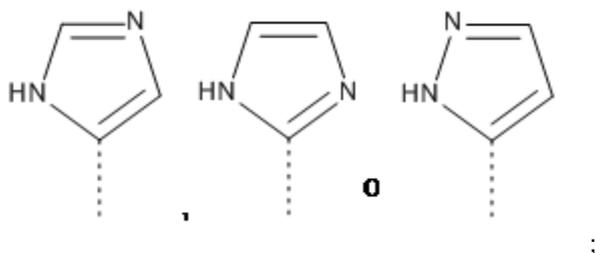
R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

p representa 2;

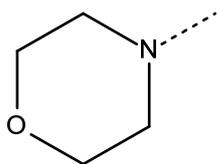
y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² representa



10 R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹ y -C(=O)-Het¹;

Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

15

Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N;

Y representa -CH₂- o -NH-;

20 R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

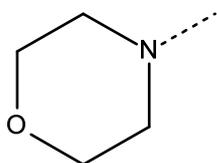
R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

p representa 2;

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

25 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes limitaciones:

(i) R² representa



(ii) R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹; o

-CH(OH)-CH₂-Het¹;

5 en particular, R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹;

(iii) Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄,

10 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxil y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, el Anillo A;

15 (iv) Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxil;

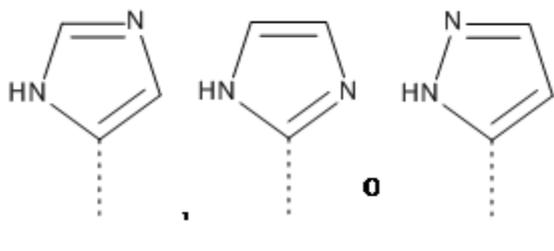
(v) R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

(vi) R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

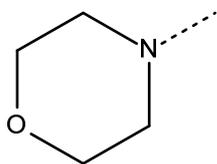
(vii) p representa 2.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes limitaciones:

(i) R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,



25 (ii) R² representa



(iii) R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹ y -C(=O)-Het¹;

30 (iv) Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxil y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

35 (v) Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N;

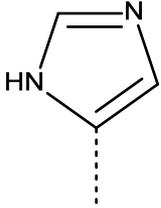
(vi) R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

(vii) R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

(viii) p representa 2.

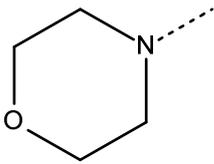
5 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes limitaciones:

(i) R¹ representa -NH₂ o



;

(ii) R² representa

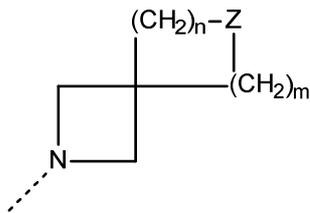


10

;

(iii) R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un Het¹;

(iv) R¹ representa

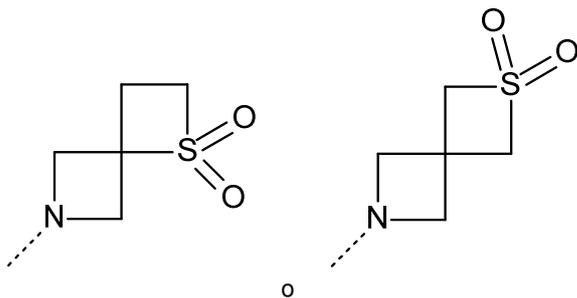


Z representa -NH-, -S-, -O- o -S(O)₂-;

15 n representa 0, 1 o 2;

m representa 1, 2 o 3; con la condición de que m no tenga el valor 1 cuando n es 0;

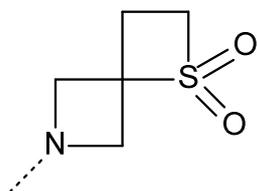
en particular Het¹ representa



o

;

más en particular Het¹ representa



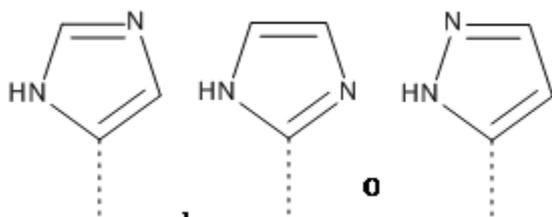
;

(v) R^{4a} representa alquilo C₁₋₄; en particular CH₃;

(vi) R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular CF₃.

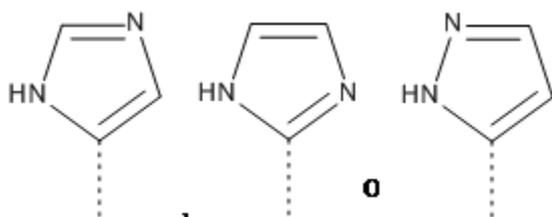
- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,



;

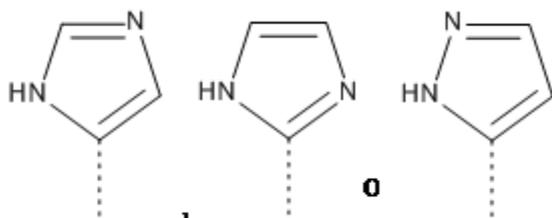
- 10 en particular R¹ representa



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

- 15 Y representa -NH-; y

R¹ representa

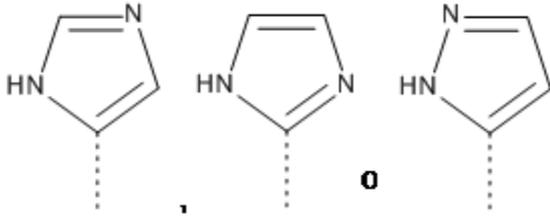


En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

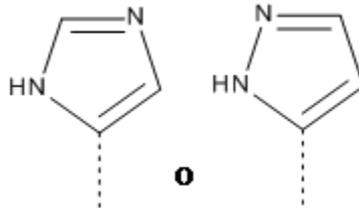
20

Y representa $-\text{CH}_2-$; y

R¹ representa

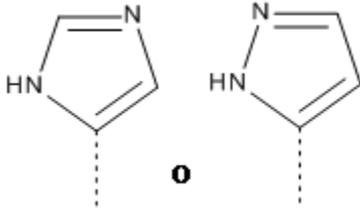


- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde



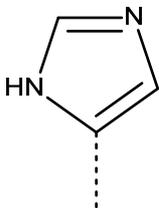
R¹ representa $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$,

en particular R¹ representa



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

R¹ representa $-\text{NH}_2$, o



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

R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^{1a}, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$ y $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^{1b}$; o

- 20 alquilo C₁₋₄ sustituido en el mismo átomo de carbono con un $-\text{OH}$ y con un Het^{1b};

5 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxil y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

Het^{1a} se define como Het¹, con la condición, sin embargo, que Het^{1a} esté siempre unido al resto de R³ a través de un átomo de nitrógeno del anillo;

10 Het^{1b} se define como Het¹, con la condición, sin embargo, que Het^{1b} esté siempre unido al resto de R³ a través de un átomo de carbono del anillo.

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

15 R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^{1a}, -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het^{1a}, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het^{1b};

-CH(OH)-CH₂-Het^{1a}; o alquilo C₁₋₄ sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het^{1b};

20 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxil y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

Het^{1a} se define como Het¹, con la condición, sin embargo, que Het^{1a} esté siempre unido al resto de R³ a través de un átomo de nitrógeno del anillo;

25 Het^{1b} se define como Het¹, con la condición, sin embargo, que Het^{1b} esté siempre unido al resto de R³ a través de un átomo de carbono del anillo.

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

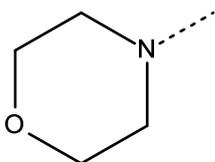
30 R¹ representa -C(=O)NH₂ o -NH₂; en particular R¹ representa -NH₂.

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

R¹ representa otra cosa que -C(=O)OH.

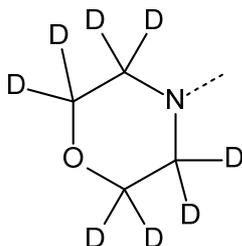
35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R² representa



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

R² representa



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

- 5 R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ y $-NH-C(=O)-Het^1$; o

alquilo C_{1-4} sustituido en el mismo átomo de carbono con un $-OH$ y con un Het^1 .

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

R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ y $-NH-C(=O)-Het^1$; $-CH(OH)-CH_2-Het^1$; o alquilo C_{1-4} sustituido en el mismo átomo de carbono con un $-OH$ y con un Het^1 .

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en Het^1 , $-O-C(=O)-alquil\ C_{1-4}-Het^1$, $-C(=O)-Het^1$ y $-NH-C(=O)-Het^1$; o

$-CH(OH)-CH_2-Het^1$.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ y $-NH-C(=O)-Het^1$.

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

- 25 R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1 y $-C(=O)-Het^1$; en particular, R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un Het^1 .

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

- 30 R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ y $-NH-C(=O)-Het^1$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente Het^1 ; en particular, R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente Het^{1a} , en donde Het^{1a} se define como Het^1 , con la condición, sin embargo, que Het^{1a} esté siempre unido a alquilo C_{1-4a} a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde es aplicable la siguiente condición: cuando Y representa $-NH-$, entonces R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente Het^1 ; en particular, cuando Y representa $-NH-$, entonces R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente Het^{1a} , en donde Het^{1a} se define como Het^1 , con la condición, sin embargo, que Het^{1a} esté siempre unido a alquilo C_{1-4a} a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se

- 5 menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A.
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo.
- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A.
- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄,
- 25 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo.
- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N.
- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo.
- 40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde
- R^{4a} representa alquilo C₁₋₄; y
- R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde
- R^{4a} representa CH₃; y R^{4b} representa CF₃.
- 50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde
- R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NR⁵R⁶ y Het^a;
- R^{4b} representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄; en particular, R^{4a} representa metilo.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en -OH, -NR⁵R⁶ y Het^a.

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

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en particular R^{4b} representa CF₃.

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

R^{4a} y R^{4b} son distintos de hidrógeno.

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

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR⁵R⁶ y Het^a;

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR⁵R⁶ y Het^a;

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄.

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

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄; y R^{4b} representa alquilo C₁₋₄.

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

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR⁵R⁶ y Het^a;

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

- 40 o R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-2) o (a-4).

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5); en particular, una estructura de Fórmula (a-2).

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde p representa 2.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; y 2 sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, Anillo A.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxí y alquilo C₁₋₄sustituido con un hidroxí.

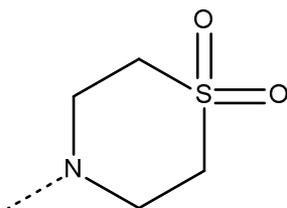
15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; p representa 2.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un S(=O)_p y que contiene también un N; p representa 2.

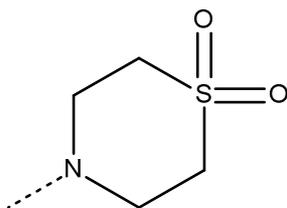
25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un S(=O)_p y que contiene también un N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxí y alquilo C₁₋₄sustituido con un hidroxí;

30 p representa 2.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa

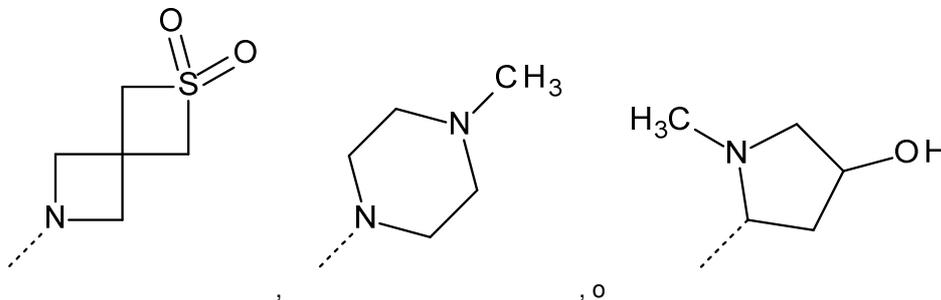


35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa

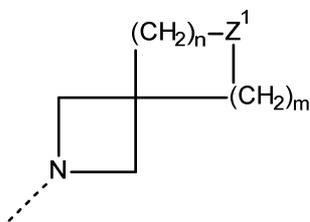


40 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxí y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxí.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa



5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa

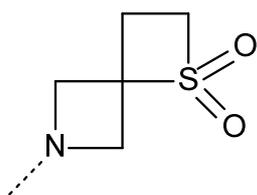


Z¹ representa -NH-, -S-, -O- o -S(O)₂-; en particular Z¹ representa -S(O)₂-;

10 n representa 0, 1 o 2;

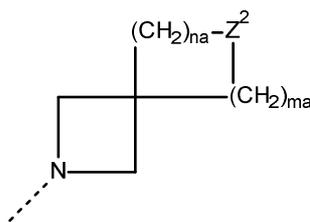
m representa 1, 2 o 3; con la condición, sin embargo, de que m no tenga el valor 1 cuando n es 0.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa



15

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ representa

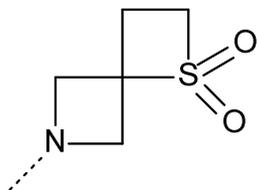


20 Z² representa -NH-, -S-, -O- o -S(O)₂-; en particular Z² representa -S(O)₂-;

na representa 0, 1 o 2;

ma representa 1, 2 o 3; con la condición, sin embargo, de que m no tenga el valor 1 cuando n es 0.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het^a representa



10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde cada uno de los Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄,

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxil, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxil.

15 En una realización particular, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno.

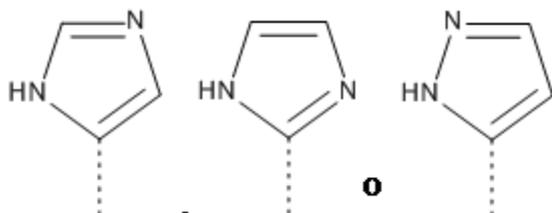
20 En una realización particular, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y representa -CH₂-.

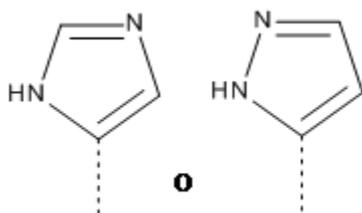
25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y representa -NH-.

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

R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,

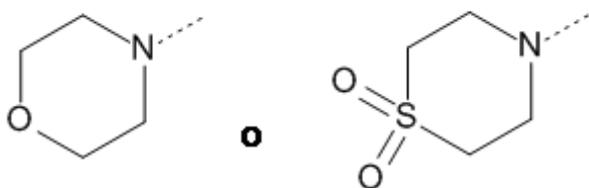


en particular, R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,



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

5 cada uno de los Het^a independientemente representa



En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde ambos sustituyentes R⁷ son hidrógeno; y en donde
 10 ambos sustituyentes R⁸ son hidrógeno.

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

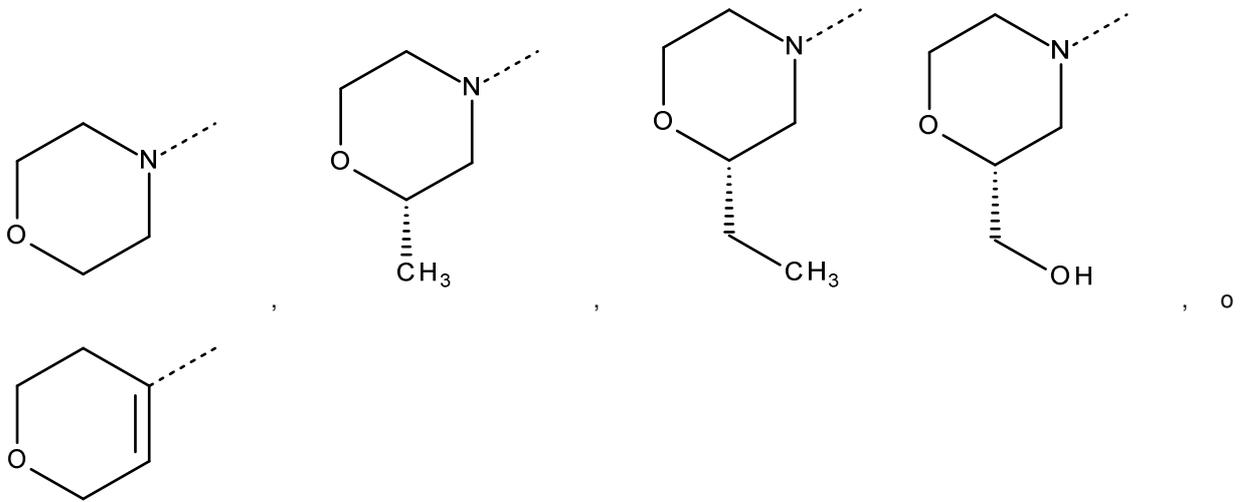
15 ambos sustituyentes R⁷ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; y en donde

ambos sustituyentes R⁸ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, según se define en los esquemas de reacción generales.

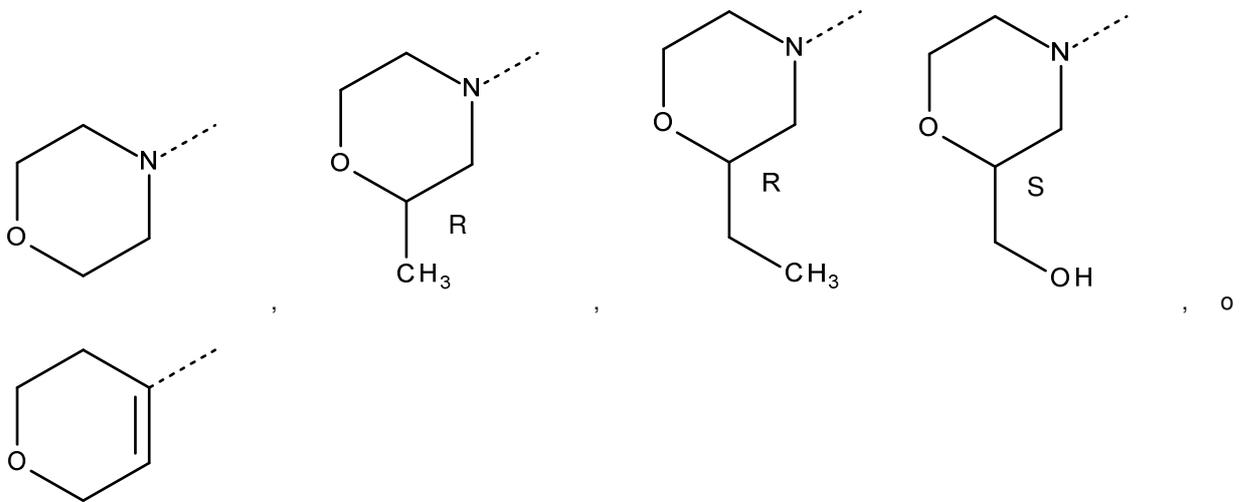
20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R² representa



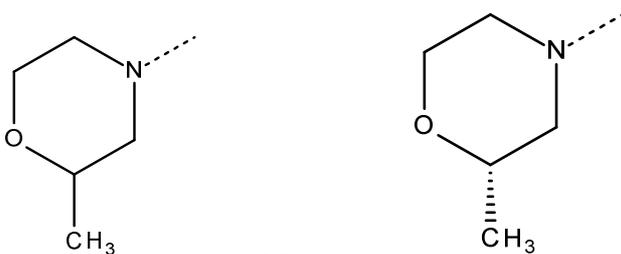
5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R² representa



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

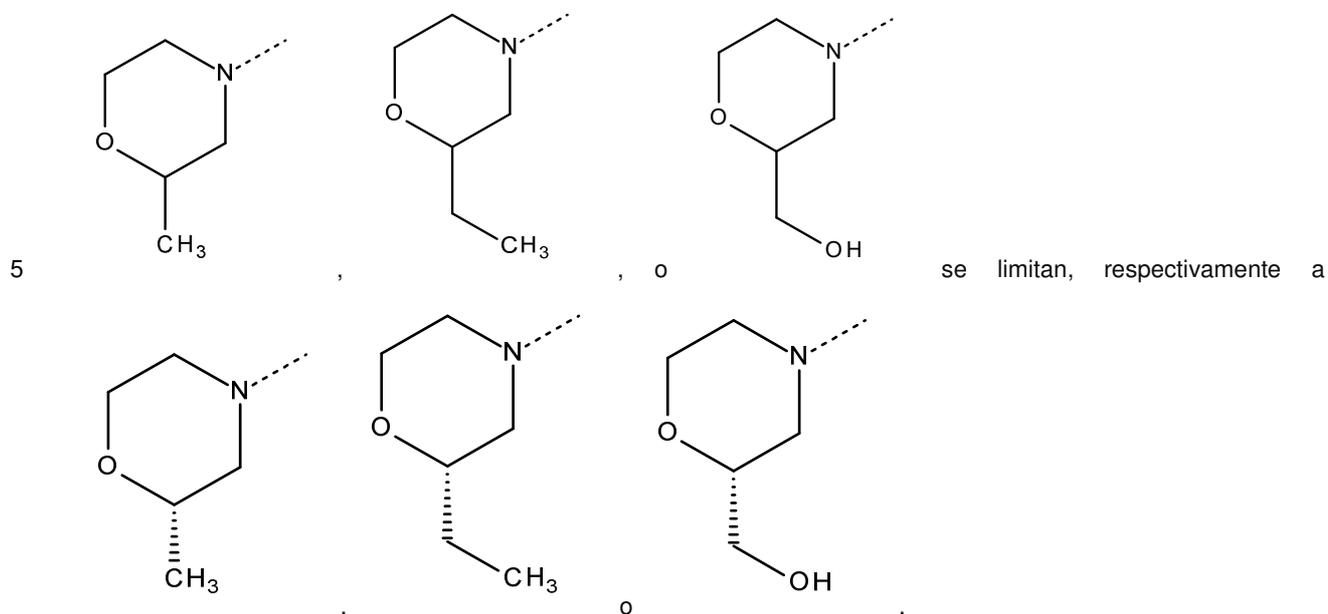
R² que representa



está limitado a

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

R² que representa



En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 2 y 7, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

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

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

15 En esta sección, al igual que en todas las otras secciones, a menos que el contexto lo indique de otro modo, referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los otros sub-grupos y ejemplos de los mismos según se define en esta memoria.

20 La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe aquí en lo que sigue y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o que se preparan por procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno.

Alternativamente, compuestos de la presente invención también se pueden preparar mediante protocolos de reacción análogos tal como se describe en los esquemas de reacción que figuran más adelante, combinados con procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

25 El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desea que estén presentes en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual. Esto se ilustra en los ejemplos específicos. Los grupos protectores se podrán eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

30 La persona experta reconocerá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción bajo una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, bajo una atmósfera de gas N₂.

Será evidente para el experto que puede que sea necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento posterior de la reacción (esto se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el producto o los productos de una reacción química tal como, por ejemplo, la desactivación, cromatografía en columna, extracción).

El experto comprenderá que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones se puede utilizar un calentamiento por microondas en lugar del calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

5 El experto comprenderá que otra secuencia de las reacciones químicas que se muestran en los siguientes esquemas también podrá dar como resultado el compuesto de fórmula (I) deseado.

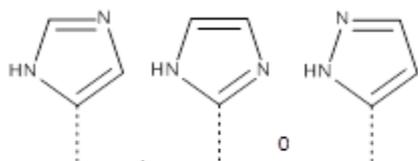
La persona experta reconocerá que los compuestos intermedios y los compuestos finales mostrados en los esquemas que figuran más adelante se pueden funcionalizar adicionalmente de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta en la técnica.

10 En los esquemas general que figuran más adelante, Het^{1a} se define como Het¹, con la condición, sin embargo, que Het^{1a} esté siempre unido al resto de R³ a través de un átomo de nitrógeno del anillo;

Het^{1b} se define como Het¹, con la condición, sin embargo, que Het^{1b} esté siempre unido al resto de R³ a través de un átomo de carbono del anillo.

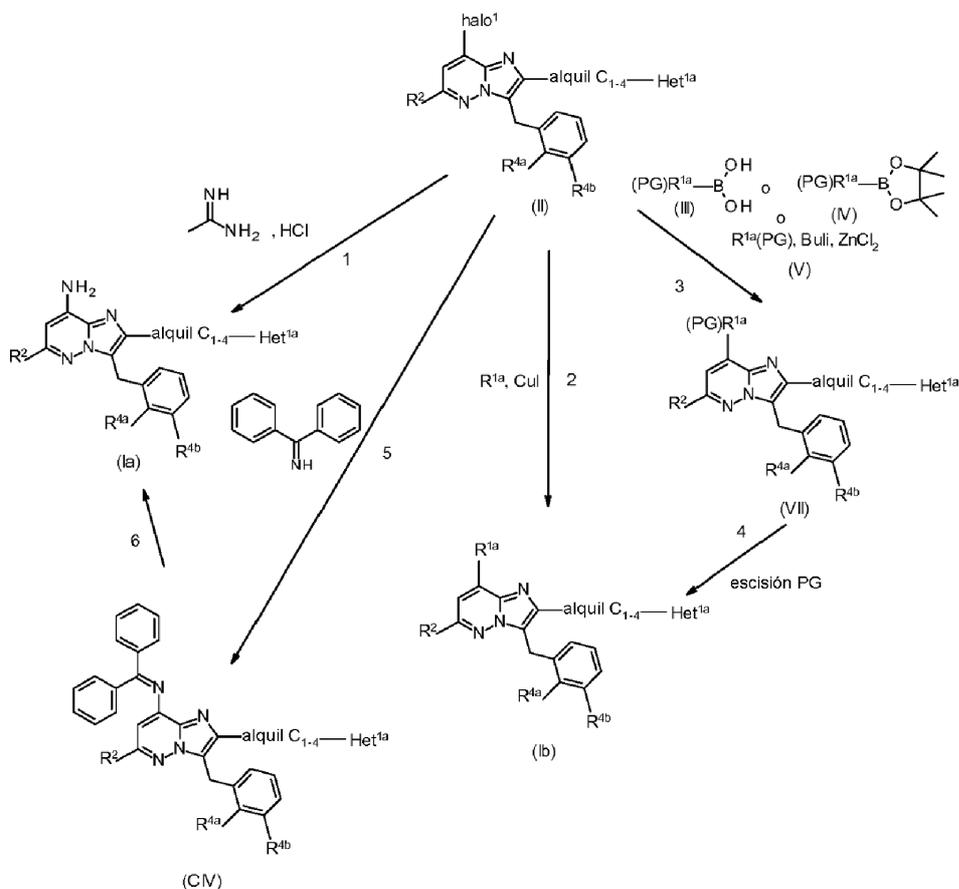
15 Tal como se mencionó antes, el prefijo "C_{x-y}" (en que x e y son números enteros), tal como se utilizan en esta memoria, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. La persona experta reconocerá que C₀ corresponde a un enlace covalente. Por lo tanto, el término "alquilo C₀₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un enlace covalente (C₀) y un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1}, en donde n es un número que oscila entre 1 y 3.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Ia); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ está restringido a R^{1a}, que es



20 , y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Ib), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 1 de reacción, en donde PG es un grupo protector tal como, por ejemplo, 2-tetrahidropiran, *N,N*-dimetilsulfonamida. En el esquema 1, halo¹ se define como Cl, Br o I y R^{1a} es como se define arriba. Todas las otras variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención. Het^{1a} es como se define arriba.

Esquema 1



En el esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

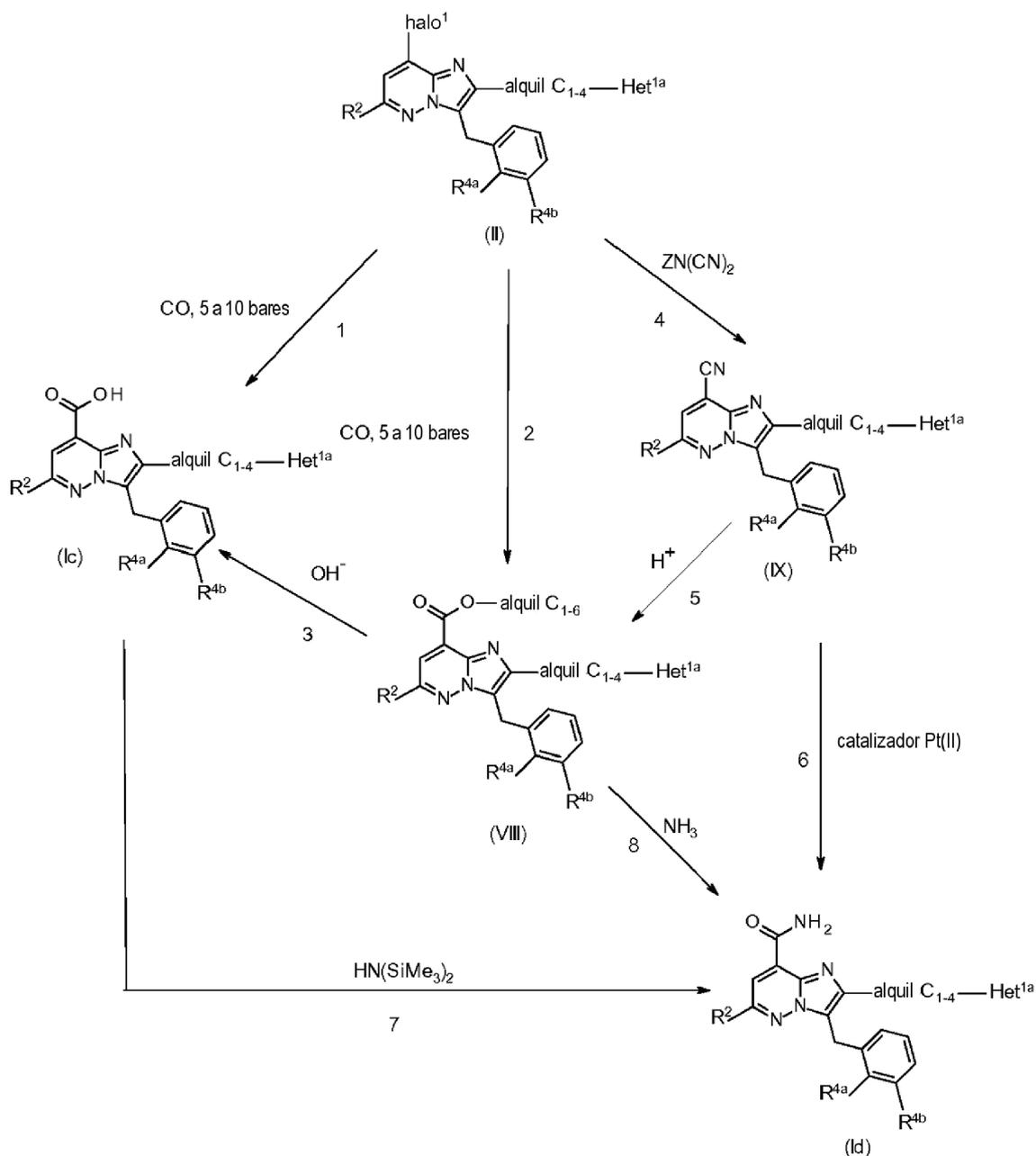
- 1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de cobre, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, L-prolina, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 110°C en un recipiente sellado;
- 2: en presencia de yoduro de cobre, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en un microondas, y un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 185°C;
- 3: en caso de $(PG)R^{1a}B(OH)_2$ o $(PG)R^{1a}(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano})$, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;
- 4: en caso de $R^{1a}(PG)$, primero, en presencia de cloruro de zinc, un agente desprotonante adecuado tal como, por ejemplo, butil-litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -78°C, seguido de la adición (de/a) esta disolución (a) una mezcla de compuesto intermedio (II), opcionalmente en disolución en THF, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio $Pd(PPh_3)_4$, calentamiento a una temperatura adecuada que oscila entre 60 y 100°C;
- 5: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o metanol (MeOH), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 50 o 100°C;
- 6: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura de 100°C, en un recipiente sellado;
- 7: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metiltetrahydrofurano (Me-THF), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, la temperatura ambiente.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -C(=O)OH, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ic); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es

-C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Id), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 2 de reacción, en donde todas las variables en el Esquema 2 se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

5

Esquema 2



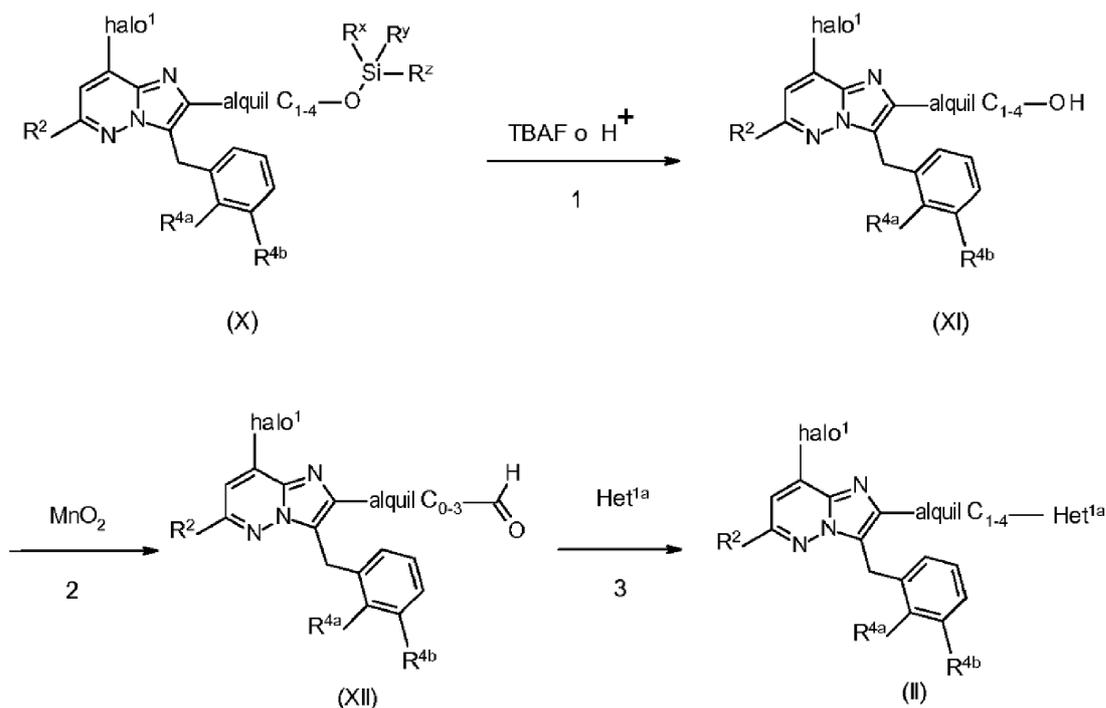
En el esquema 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, una base adecuada tal como, por ejemplo, una disolución acuosa de Na₂CO₃, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 120°C;

2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina (Et₃N), y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol o etanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C o 120°C;

- 3: en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;
- 4: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C;
- 5: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, y un disolvente adecuado tal como metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;
- 6: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, hidrido(ácido dimetilfosfínico-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfínico-kP)]platino(II), y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 95°C;
- 10: 7: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como 3-oxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo (HATU), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;
- 8: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C, en un recipiente sellado.
- 15: Compuestos intermedios de Fórmula (II) utilizados en los Esquemas 1 y 2 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 3 de reacción. En el Esquema 3, R^x y R^y representan alquilo C₁₋₄ y R^z representa alquilo C₁₋₄ o fenilo, por ejemplo, R^x y R^y representan CH₃ y R^z representa C(CH₃)₃ o fenilo. Todas las otras variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 3

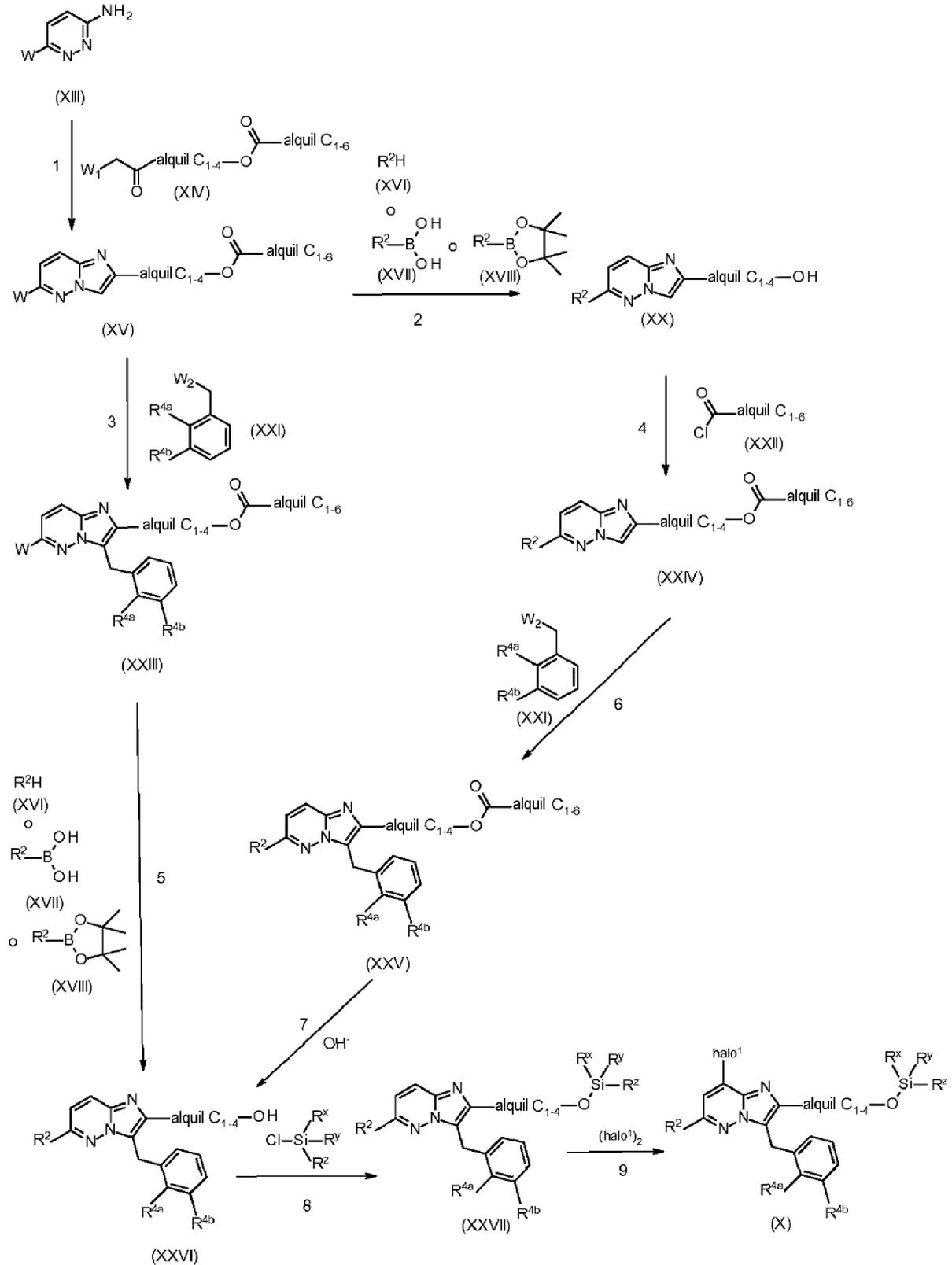


- 20: En el esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:
- 1: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como THF, dioxano o diclorometano;
- 2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C, en presencia de un reactivo oxidativo adecuado tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano;
- 25: 3: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, acetato de sodio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.

Compuestos intermedios de Fórmula (X) utilizado en el Esquema 3 anterior se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 4 de reacción. En el esquema 4, W y W₁ son un grupo lábil tal como F, Cl, Br o I; W₂ representa

un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., bromo, cloro y yodo. Todas las otras variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 4



5 En el esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

ES 2 760 507 T3

1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 90°C, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano;

2: en caso de R²H:

- Sin disolvente alguno a una temperatura adecuada tal como 105°C

5 - Alternativamente, en presencia de un ligando adecuado tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (Ruphos), un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂dba₃), una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metil-2-butanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre 100 y 120°C;

10 en caso de R²B(OH)₂ o R²(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, fosfato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 80°C;

15 3: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C, opcionalmente en un recipiente sellado;

4: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano;

5: en caso de R²H:

- Sin disolvente alguno a una temperatura adecuada tal como 120°C

20 - Alternativamente, en presencia de un ligando adecuado tal como Ruphos, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd₂dba₃, una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metil-2-butanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre 100 y 120°C;

25 en caso de R²B(OH)₂ o R²(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, fosfato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 80°C;

6: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C, opcionalmente en un recipiente sellado;

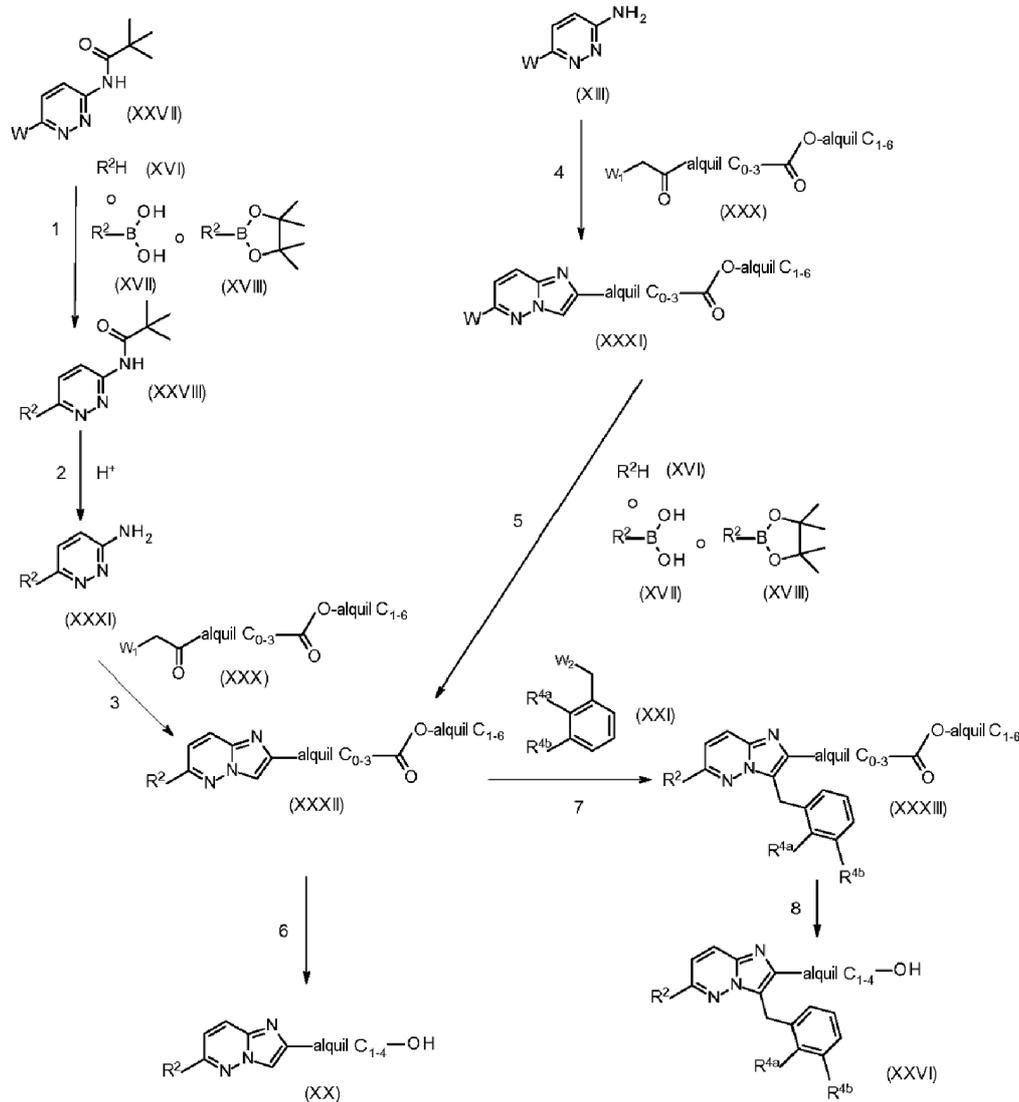
30 7: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de litio monohidrato, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de metanol y agua;

8: en presencia de un agente activante adecuado tal como, por ejemplo, imidazol y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida;

35 9: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -70°C.

Compuestos intermedios de Fórmulas (XX) y (XXVI) representados en el Esquema 4 anterior se pueden preparar, alternativamente, de acuerdo con el siguiente Esquema 5 de reacción, en donde todas las variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 5



En el esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en caso de R₂H:

- 5 - Sin disolvente alguno a una temperatura adecuada tal como 120°C
- Alternativamente, en presencia de un ligando adecuado tal como Ruphos, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd₂dba₃, una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metil-2-butanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre 100 y 120°C;

- 10 en caso de R₂B(OH)₂ o R₂(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, fosfato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 80°C;

2: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 70°C;

- 15 3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 70°C o 90°C, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 70°C o 90°C, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano;

5: en caso de R_2H , sin disolvente alguno, a una temperatura adecuada tal como 90°C ;

en caso de $R_2B(OH)_2$ o $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano})$, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, fosfato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua,

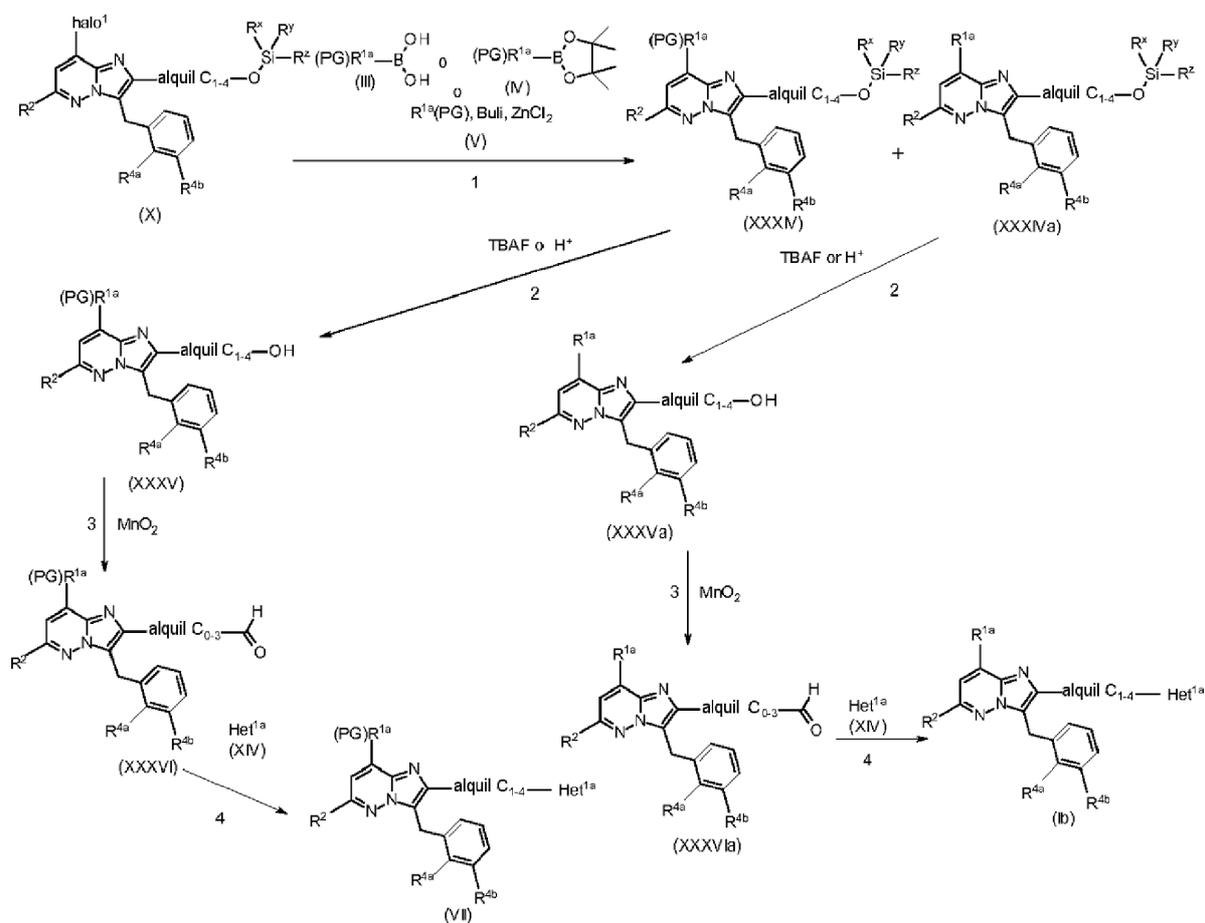
5 6: en presencia de un reactivo reductor adecuado tal como, por ejemplo, borohidruro de potasio o hidruro de litio y aluminio, opcionalmente un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF o y una temperatura adecuada tal como 0°C o el reflujo del disolvente basado en el reactivo reductor;

7: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C , opcionalmente en un recipiente sellado;

8: en presencia de un reactivo reductor adecuado tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF o una temperatura adecuada tal como 0°C .

15 Compuestos intermedios de Fórmula (VII) y compuestos (Ib) representados en el Esquema 1 anterior se pueden preparar, alternativamente, de acuerdo con el siguiente Esquema 6 de reacción, en donde todas las variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 6



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

20 1: en caso de $(PG)R^{1a}B(OH)_2$ o $(PG)R^{1a}(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano})$, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C ;

25 En caso de $R^{1a}(PG)$, primero, en presencia de cloruro de zinc, un agente desprotonante adecuado tal como, por ejemplo, butil-litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por

ejemplo, -78°C , seguido de la adición (de/a) esta disolución (a) una mezcla de compuesto intermedio (X), opcionalmente en disolución en THF, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, calentamiento a una temperatura adecuada que oscila entre 60 y 100°C ;

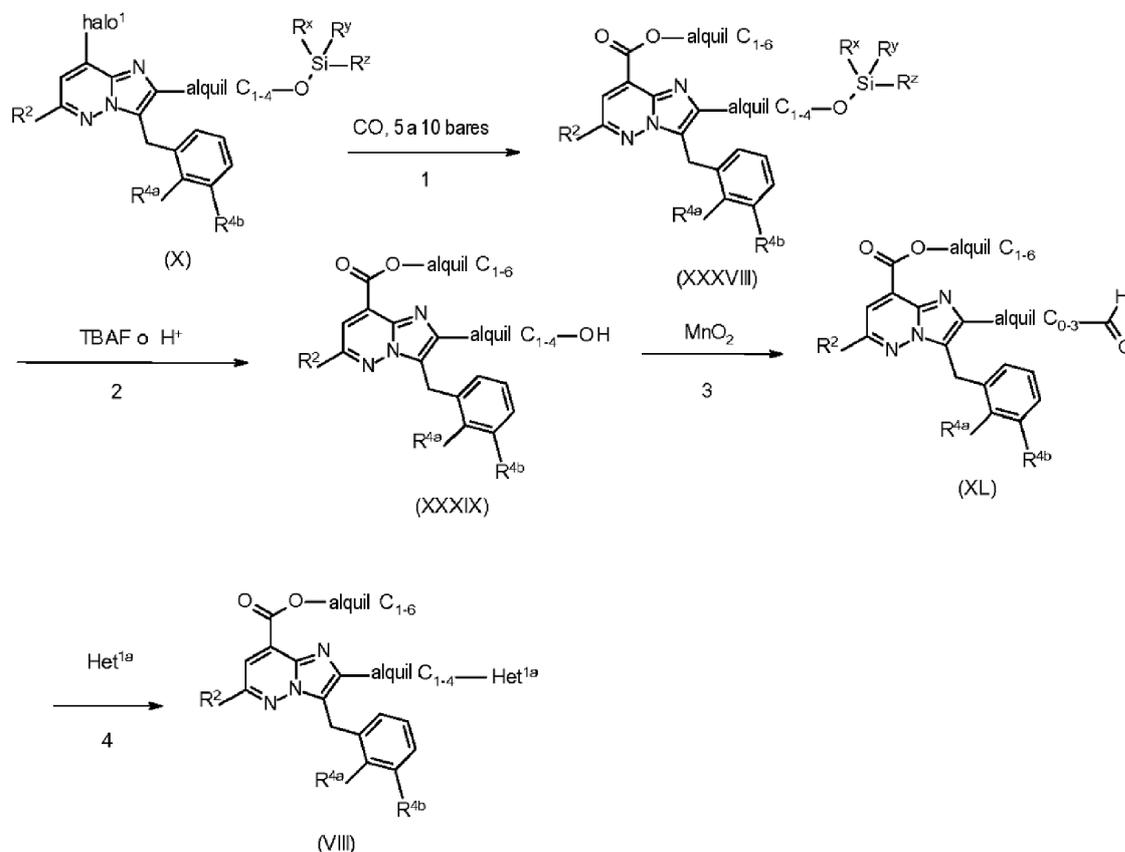
2: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado tal como THF;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C , en presencia de un reactivo oxidativo adecuado tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano;

4: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol.

10 Compuestos intermedios de Fórmula (VIII) representados en el Esquema 2 anterior se pueden preparar, alternativamente, de acuerdo con el siguiente Esquema 7 de reacción, en donde todas las variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 7



15 En el esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina (Et_3N), y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol o etanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C o 120°C ;

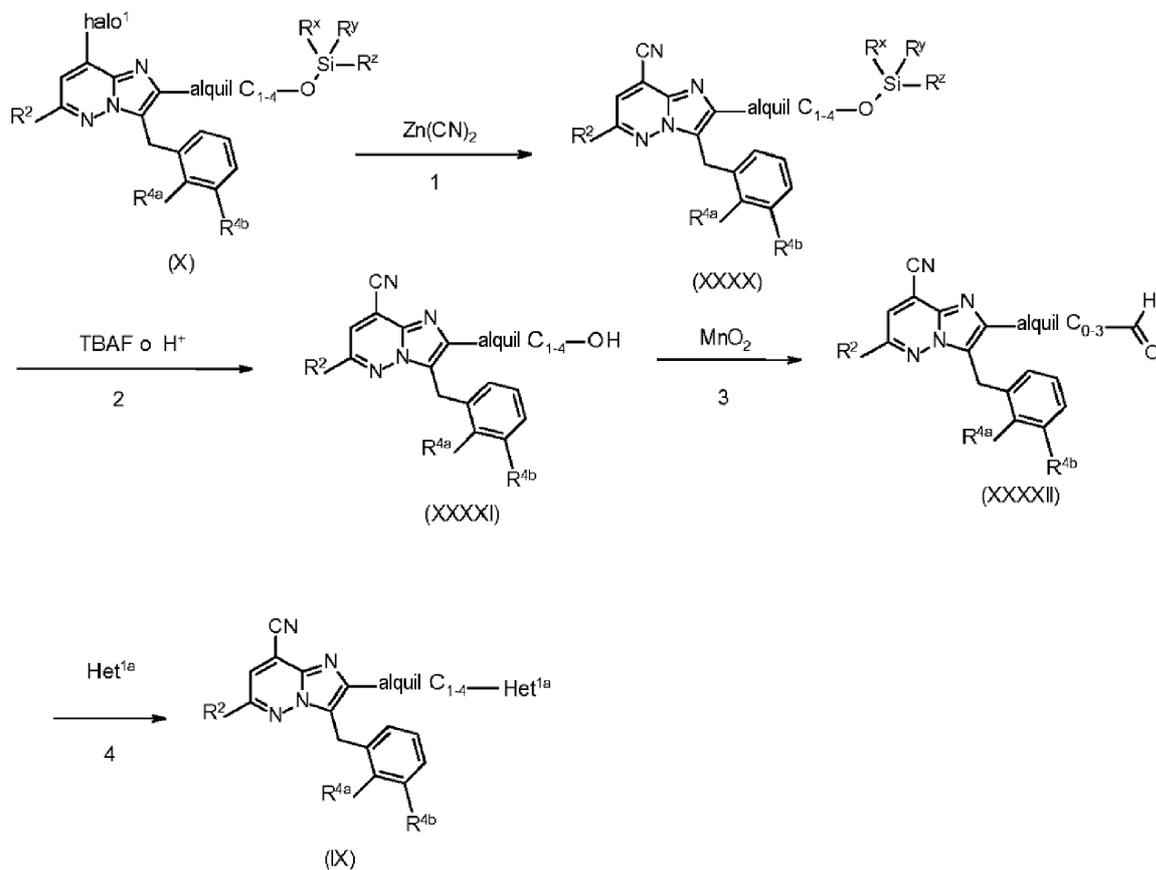
20 2: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como THF, dioxano o diclorometano;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C , en presencia de un reactivo oxidativo adecuado tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano;

4: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, acetato de sodio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.

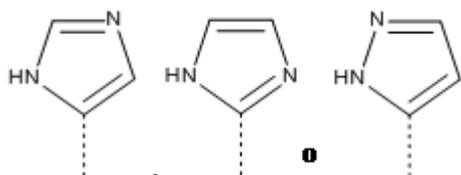
Compuestos intermedios de Fórmula (IX) representados en el Esquema 2 anterior se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 8 de reacción, en donde todas las variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 8



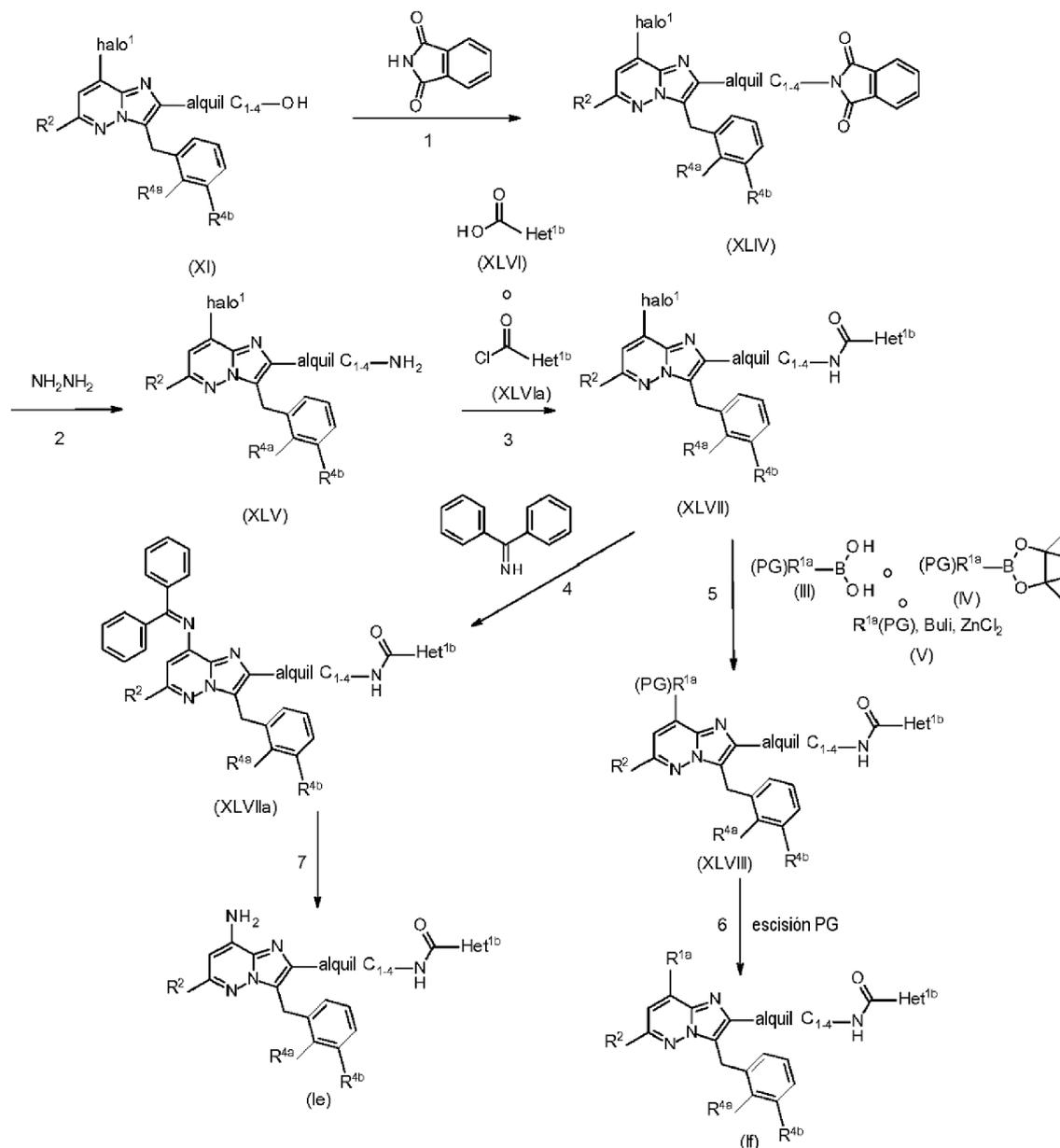
En el esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C;
- 2: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como THF, dioxano o diclorometano;
- 3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C, en presencia de un reactivo oxidativo adecuado tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano;
- 4: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, acetato de sodio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.
- 15 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Ie); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ está restringido a R^{1a}, que es



, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (If), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 9 de reacción. Het^{1b} es como se define arriba. Todas las otras variables en el Esquema 9 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 9



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

- 5 1: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, di-azodicarboxilato de *terc*-butilo, una fosfina adecuada tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF;
- 2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol;
- 3: en caso de un cloruro de acilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano
- 10 en caso de un ácido carboxílico, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de THF y diclorometano;
- 15 4: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura de 100°C, opcionalmente en un recipiente sellado;

5: en caso de (PG)R^{1a}B(OH)₂ o (PG)R^{1a}(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;

5 En caso de R^{1a}(PG), primero, en presencia de cloruro de zinc, un agente desprotonante adecuado tal como, por ejemplo, butil-litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -78°C, seguido de la adición (de/a) esta disolución (a) una mezcla de compuesto intermedio (XLVII), opcionalmente en disolución en THF, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que oscila entre 60 y 100°C;

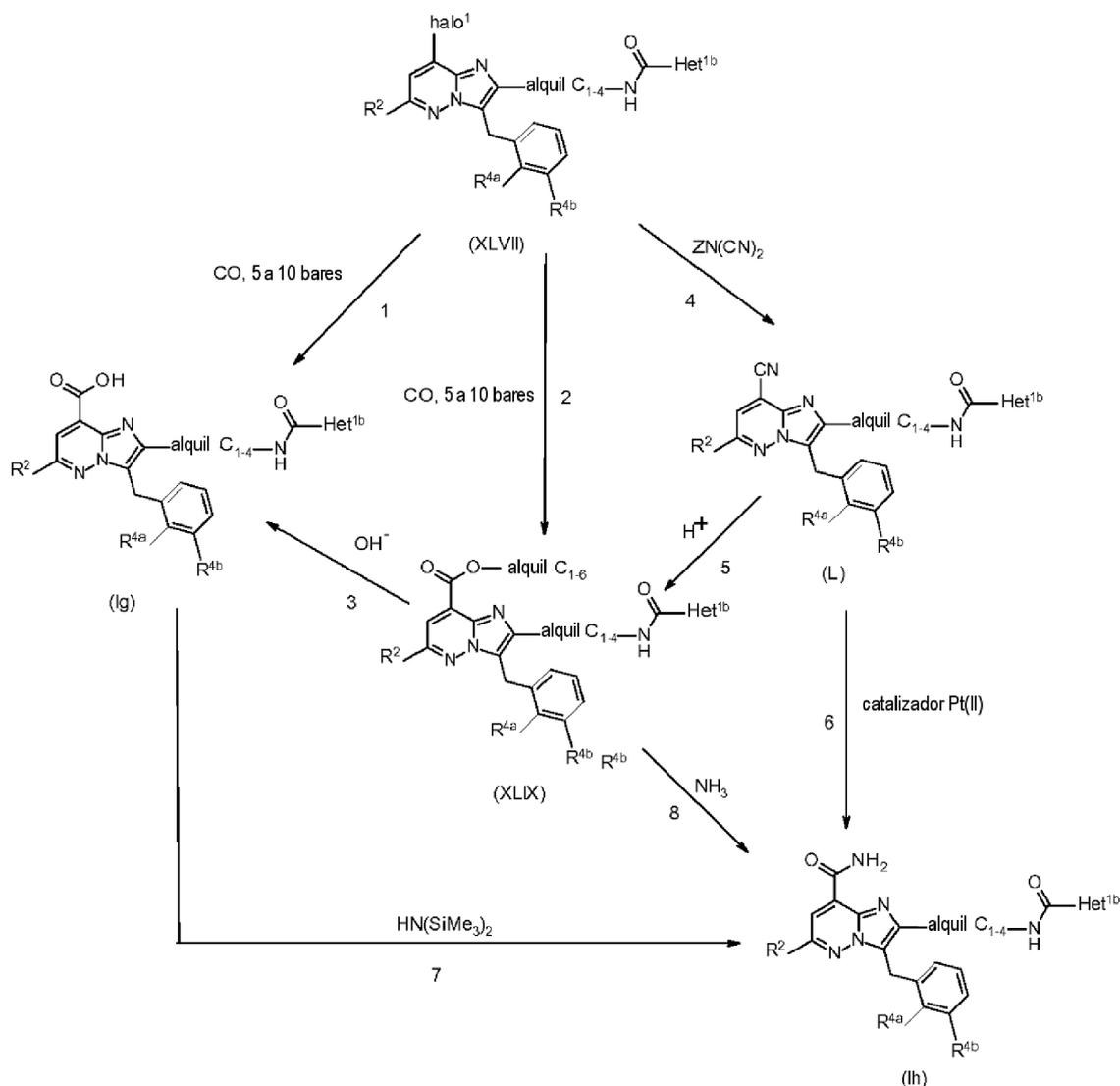
10 6: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, metanol o diclorometano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 50 o 100°C.

7: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, la temperatura ambiente, 50°C o 70°C.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -C(=O)OH, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Ig); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Ih), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 10 de reacción, en donde todas las otras variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

20

Esquema 10



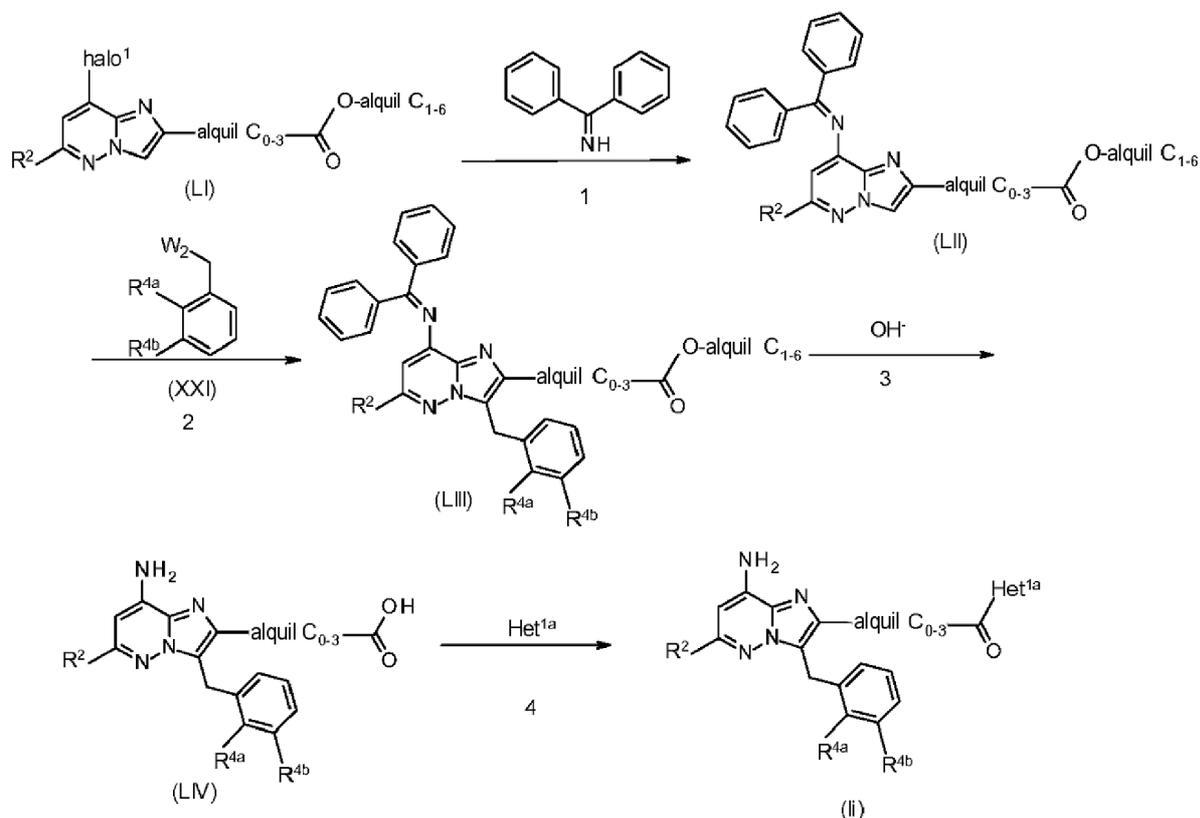
En el esquema 10, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, una base adecuada tal como, por ejemplo, una disolución acuosa de Na₂CO₃, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 120°C;
- 5 2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina (Et₃N), y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol o etanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C o 120°C;
- 3: en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;
- 10 4: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C;
- 5: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, y un disolvente adecuado tal como metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;
- 15 6: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, hidrido(ácido dimetilfosfínico-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfínico-kP)]platino(II), y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 95°C;
- 7: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como 3-oxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo (HATU), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;
- 20 8: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C, en un recipiente sellado.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es una -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (II), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 11 de reacción. Todas las variables en el Esquema 11 se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

25

Esquema 11



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

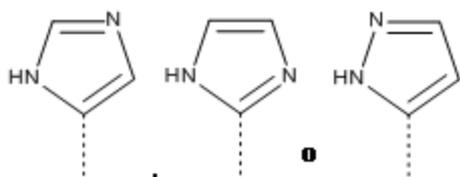
1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura de 100°C, opcionalmente en un recipiente sellado.

5 2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C, en un recipiente sellado;

3: en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

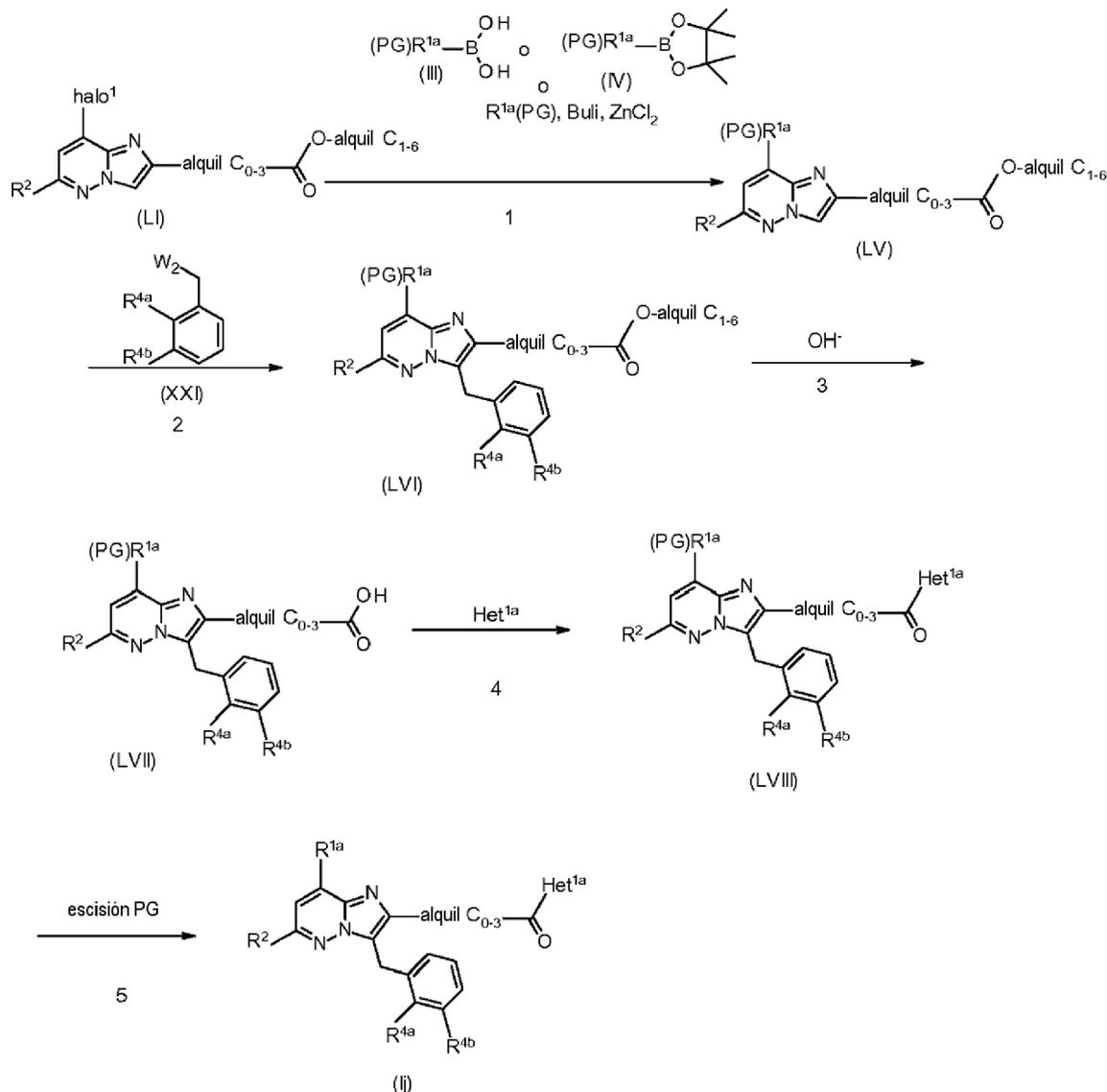
10 4: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 está restringido a R^{1a} que es



15 (Ij), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 12 de reacción. Todas las otras variables en el Esquema 12 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 12



En el esquema 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 1: en caso de $(PG)R^{1a}B(OH)_2$ o $(PG)R^{1a}$ (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a $100^\circ C$;

10 En caso de $R^{1a}(PG)$, primero, en presencia de cloruro de zinc, un agente desprotonante adecuado tal como, por ejemplo, butil-litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, $-78^\circ C$, seguido de la adición (de/a) esta disolución (a) una mezcla de compuesto intermedio (LI), opcionalmente en disolución en THF, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, calentamiento a una temperatura adecuada que oscila entre 60 y $100^\circ C$;

15 2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, $100^\circ C$, en un recipiente sellado;

3: en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

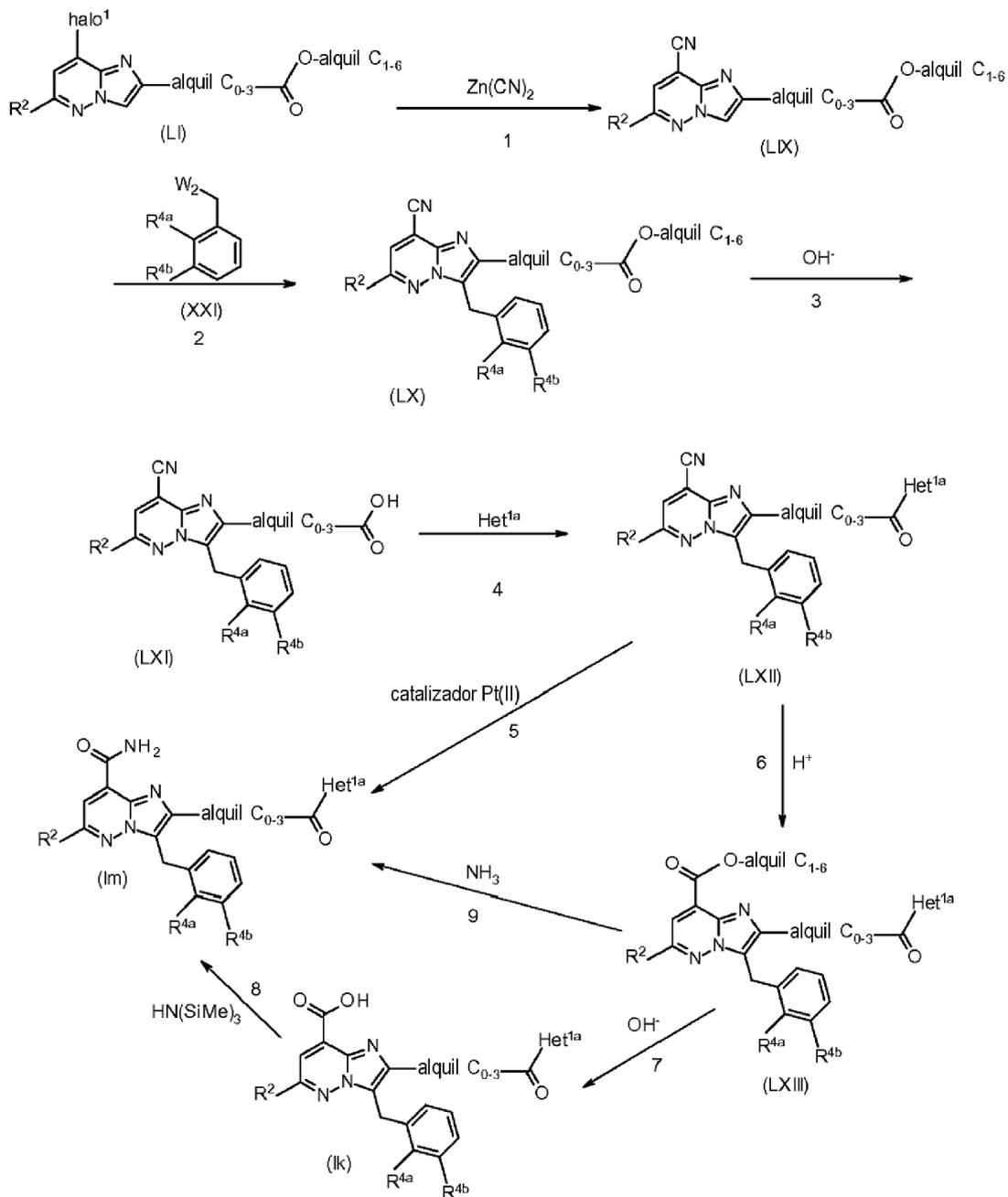
4: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

5: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o metanol (MeOH), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 50 o 100°C.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -C(=O)OH, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ik); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es

10 -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Im), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 13 de reacción, en donde todas las variables en el Esquema 13 se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 13



En el esquema 13, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C;

2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C, opcionalmente en un recipiente sellado;

3: en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

4: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

5: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, hidrido(ácido dimetilfosfinoso-*kP*)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-*kP*)]platino(II), y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 95°C;

6: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, y un disolvente adecuado tal como metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;

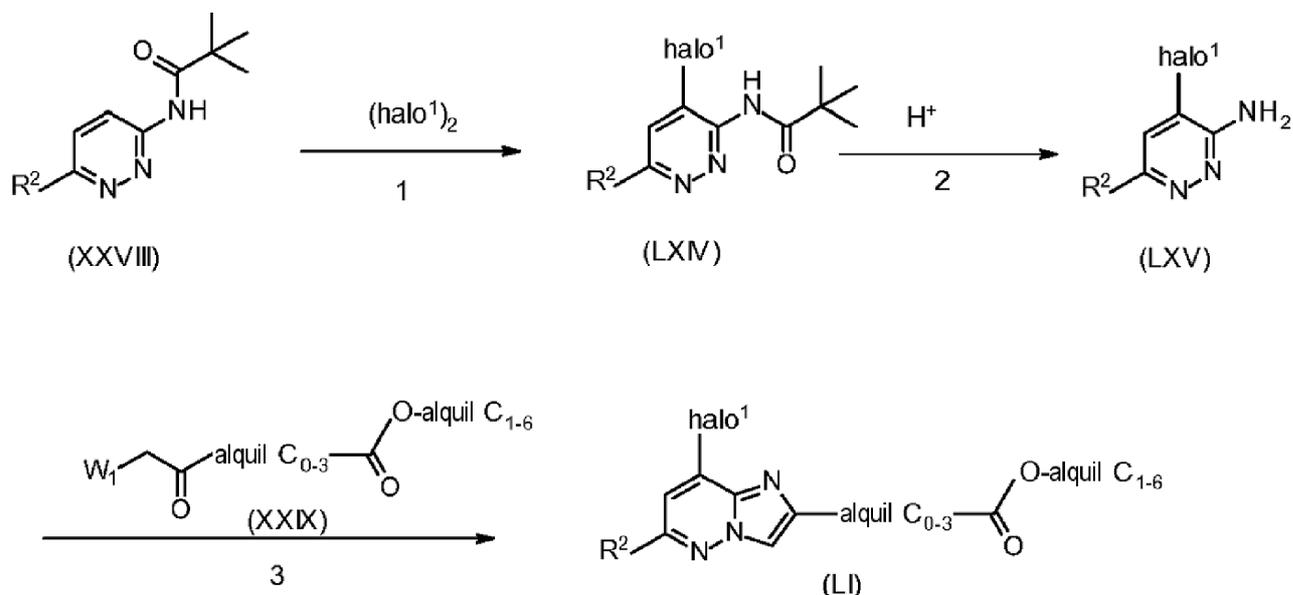
7 en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

8: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como 3-oxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilo (HATU), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

9: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C, en un recipiente sellado.

Compuestos intermedios de Fórmula (LI) representados en los Esquemas 11 ,12 y 13 anteriores se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 14 de reacción, en donde todas las variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 14



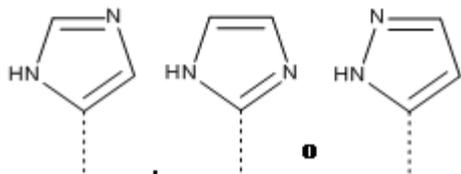
En el esquema 14, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de una amina tal como, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, un agente desprotonante tal como, por ejemplo, butil-litio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada que oscila entre 0 y -78°C;

2: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 70°C;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetoxietano o etanol.

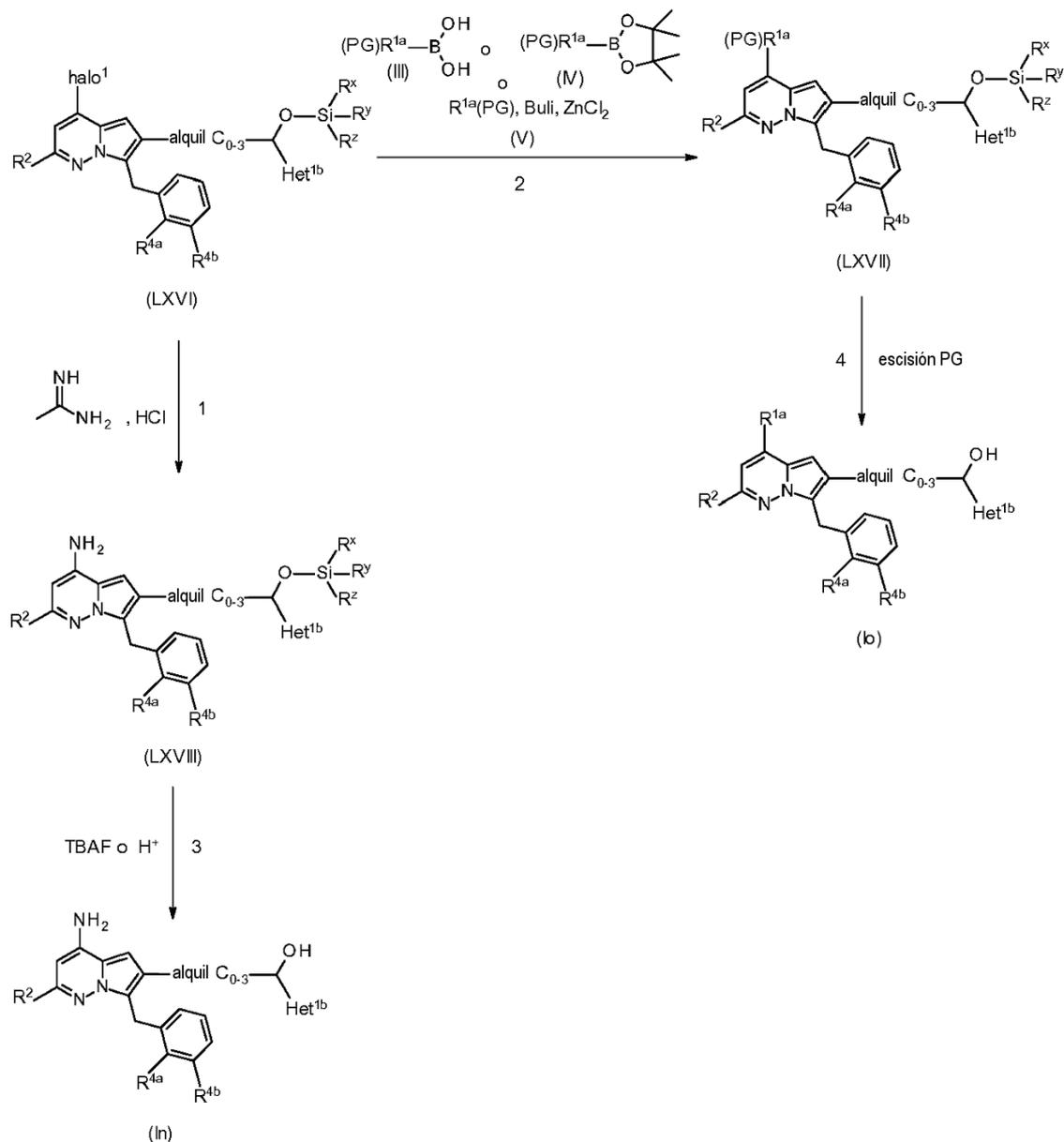
En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (In); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ está restringido a R^{1a}, que es



5 , y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Io), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 15 de reacción. En el esquema 15, Het¹ está restringido a Het^{1b}. Het^{1b} se define como Het¹, con la condición de que Het^{1b} esté siempre unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono del anillo.

Todas las otras variables en el Esquema 15 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 15



En el esquema 15, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de cobre, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, L-prolina, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 110°C en un recipiente sellado;

2: en caso de (PG)R^{1a}B(OH)₂ o (PG)R^{1a}(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;

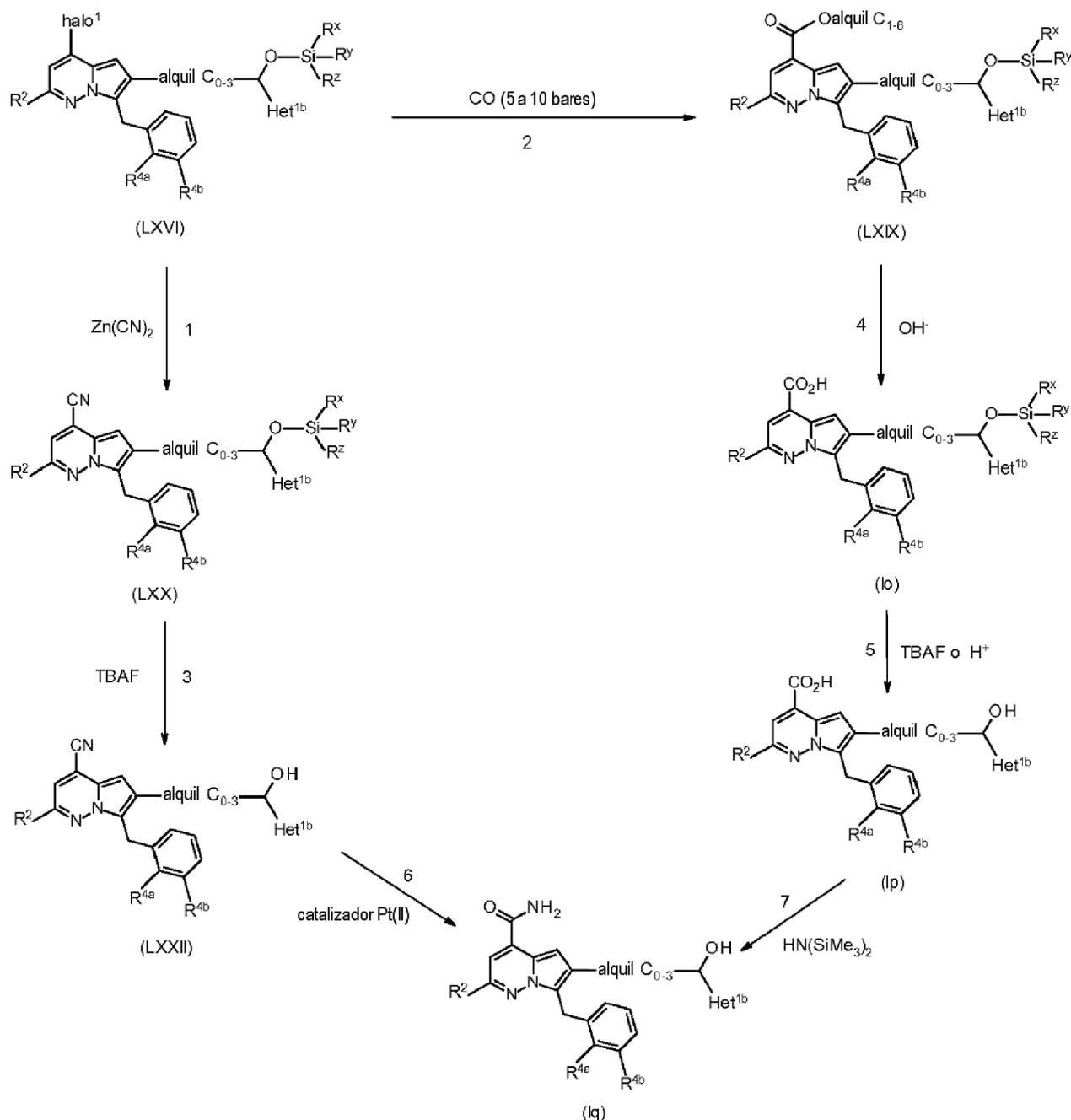
En caso de R^{1a}(PG), primero, en presencia de cloruro de zinc, un agente desprotonante adecuado tal como, por ejemplo, butil-litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -78°C, seguido de la adición (de/a) esta disolución (a) una mezcla de compuesto intermedio (II), opcionalmente en disolución en THF, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que oscila entre 60 y 100°C;

3: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, dioxano o diclorometano;

4: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 50 o 100°C.

5 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -C(=O)OH, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Ip); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Iq), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 16 de reacción, en donde todas las variables en el Esquema 16 se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 16



10

En el esquema 16, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C;

2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina (Et₃N), y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol o etanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C o 120°C;

5 3: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado tal como THF;

4: en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

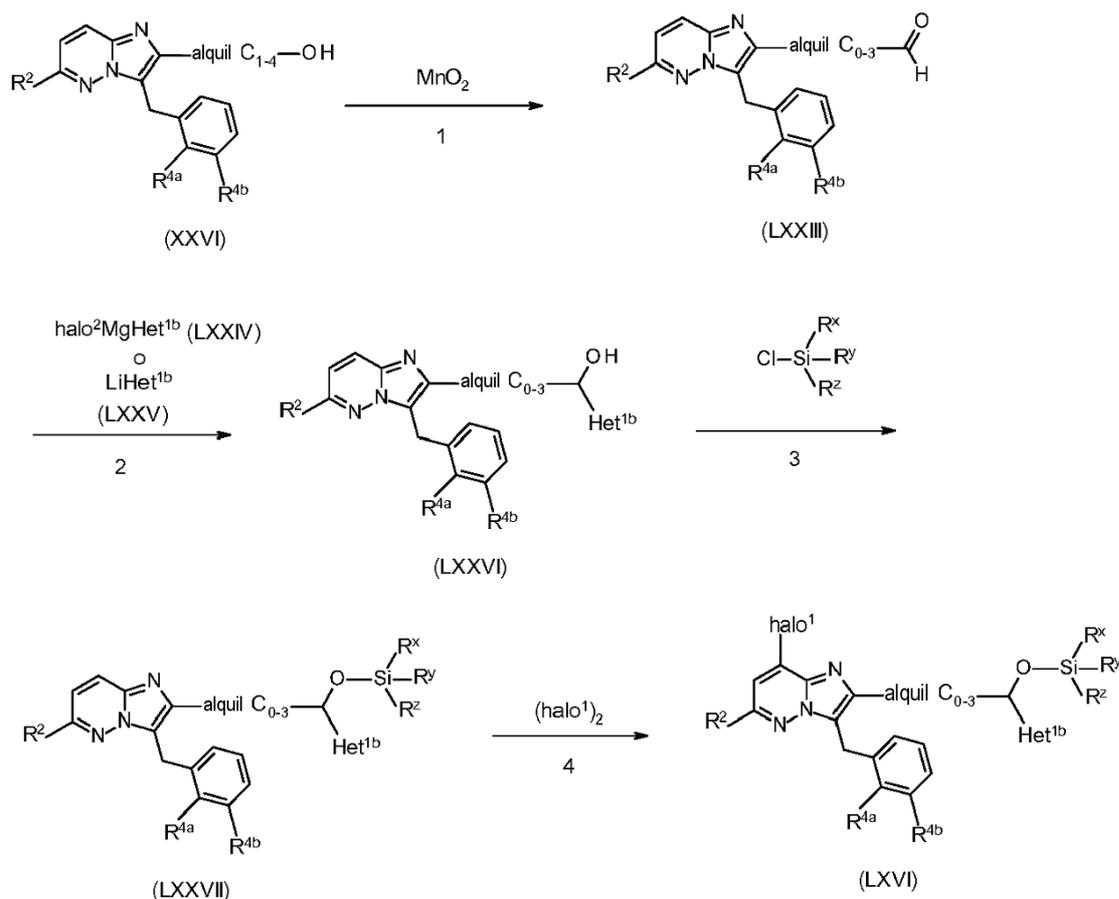
5: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, dioxano o diclorometano;

10 6: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, hidrido(ácido dimetilfosfínico-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfínico-kP)]platino(II), y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 95°C;

15 7: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como 3-oxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo (HATU), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF.

Compuestos intermedios de Fórmula (LXVI) utilizados en los Esquemas 15 y 16 anteriores se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 17 de reacción, en donde halo² es un halógeno definido como Br o I. En el esquema 17 todas las otras variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 17



20 En el esquema 17, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

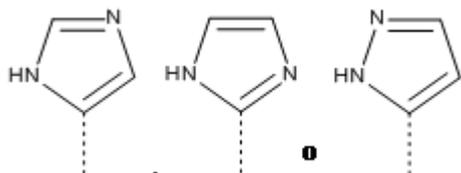
1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C, en presencia de un reactivo oxidativo adecuado tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano;

25 2: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -78°C o 0°C;

3: en presencia de un agente activante adecuado tal como, por ejemplo, imidazol y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida;

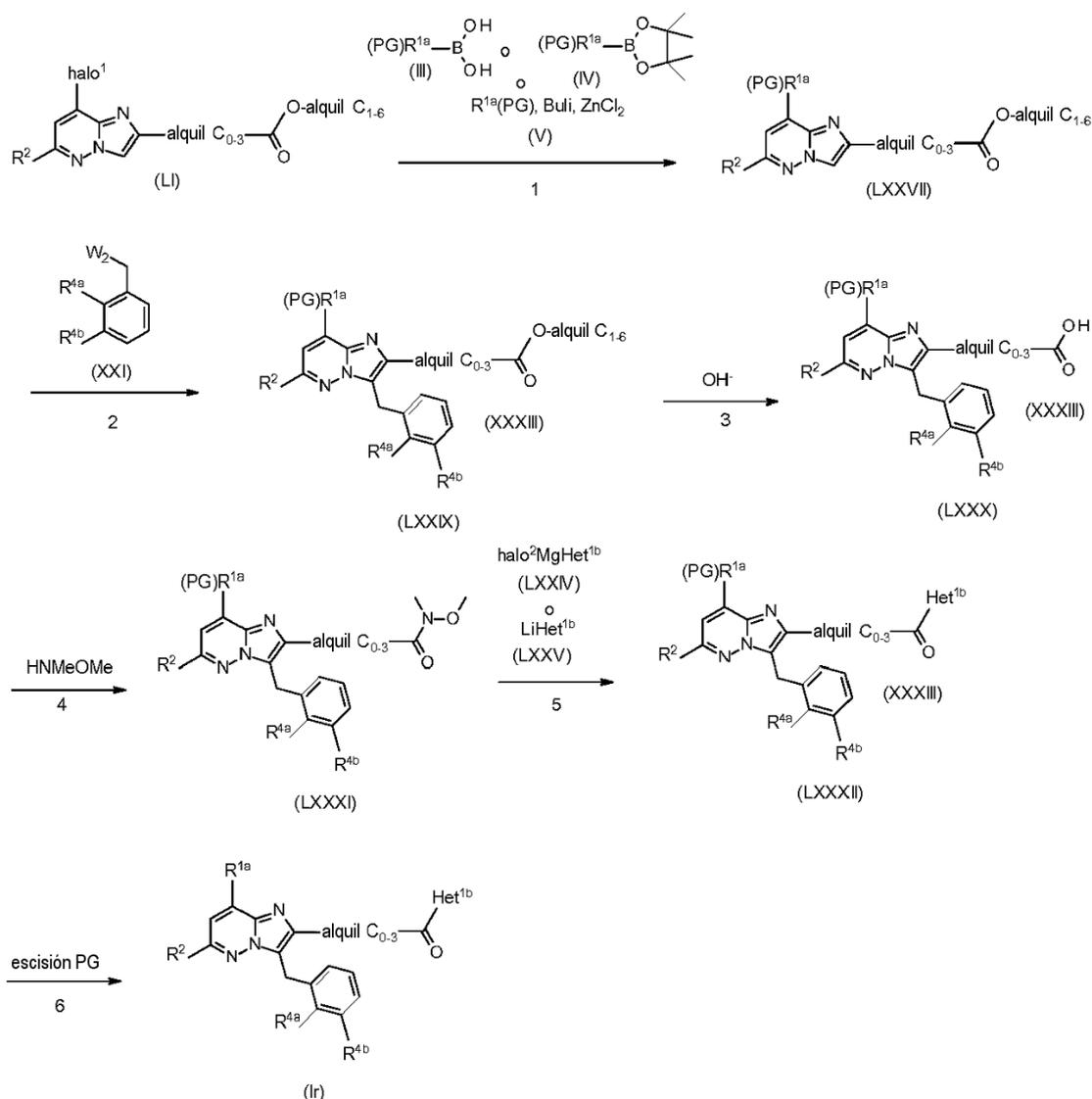
4: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -70°C.

5 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ está restringido a R^{1a} que es



, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Ir), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 18 de reacción, en donde todas las variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 18



10

En el esquema 18, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en caso de (PG)R^{1a}B(OH)₂ o (PG)R^{1a}(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano,

una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;

5 En caso de R^{1a}(PG), primero, en presencia de cloruro de zinc, un agente desprotonante adecuado tal como, por ejemplo, butil-litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -78°C, seguido de la adición (de/a) esta disolución (a) una mezcla de compuesto intermedio (LI), opcionalmente en disolución en THF, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que oscila entre 60 y 100°C;

10 2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano y una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C, opcionalmente en un recipiente sellado;

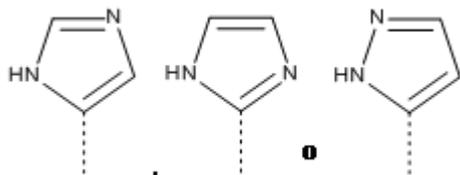
3 en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

15 4: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

5: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -78°C o 0°C;

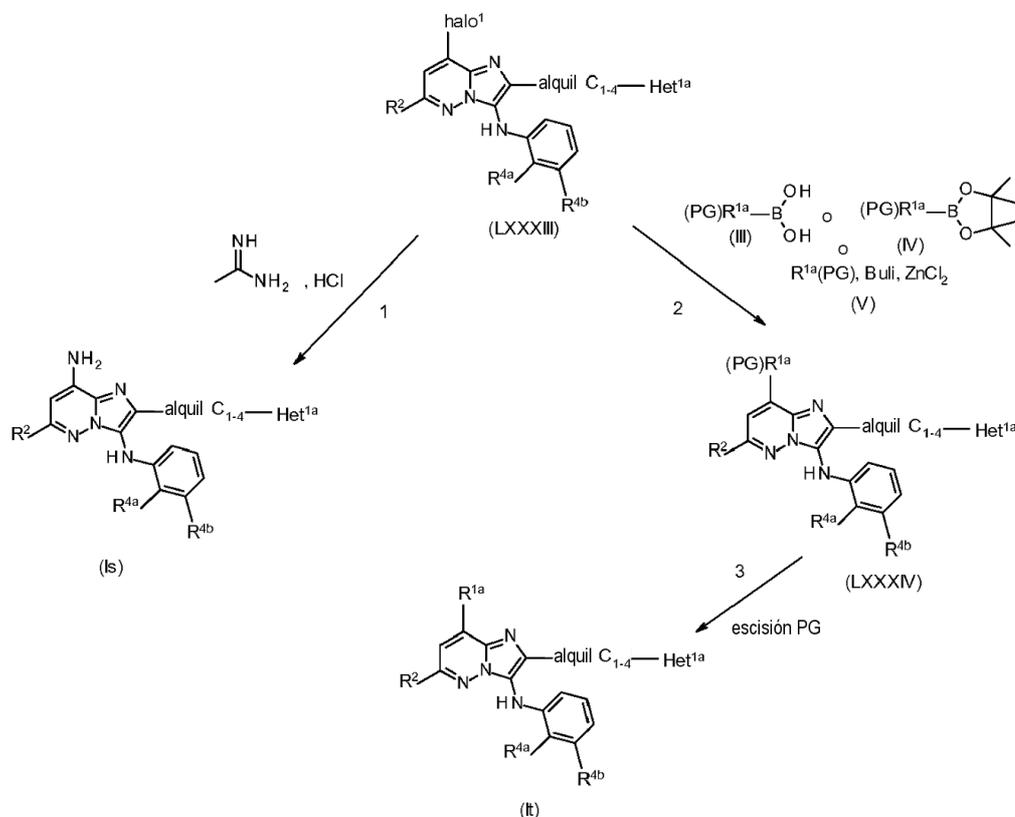
20 6: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 50 o 100°C.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es NH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Is); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ está restringido a R^{1a}, que es



25 , y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (It), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 19 de reacción, en donde todas las variables en el Esquema 19 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 19



En el esquema 19, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de cobre, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, L-prolina, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 110°C en un recipiente sellado;

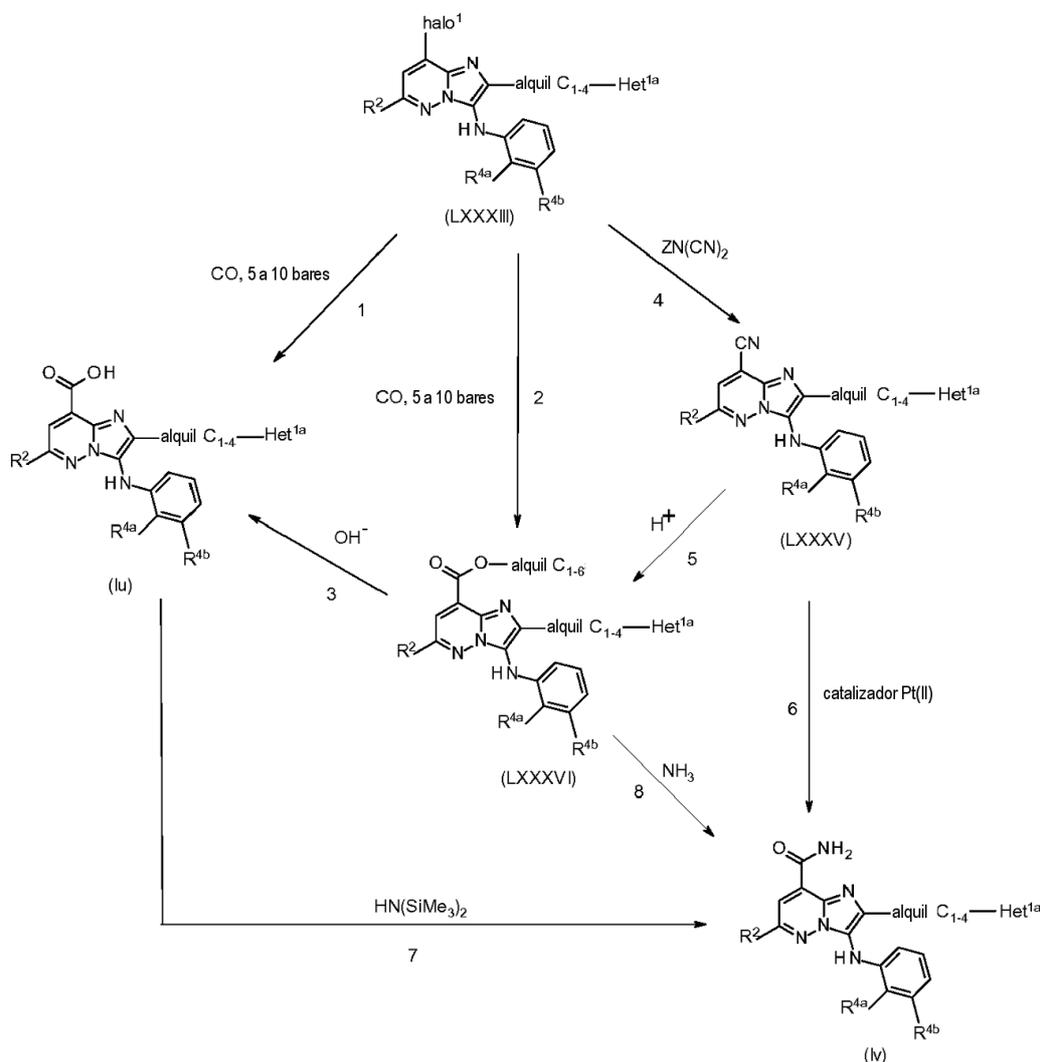
10 2: en caso de (PG)R^{1a}B(OH)₂ o (PG)R^{1a}(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;

15 En caso de R^{1a}(PG), primero, en presencia de cloruro de zinc, un agente desprotonante adecuado tal como, por ejemplo, butil-litio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, -78°C, seguido de la adición (de/a) esta disolución (a) una mezcla de compuesto intermedio (LXXXIII), opcionalmente en disolución en THF, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que oscila entre 60 y 100°C;

4: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 50 o 100°C.

20 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es COOH, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Iu); y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es CONH₂, y en donde las otras variables son como se muestra en la Fórmula (Iv), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 20 de reacción, en donde todas las otras variables en el Esquema 20 se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 20



En el Esquema 20, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

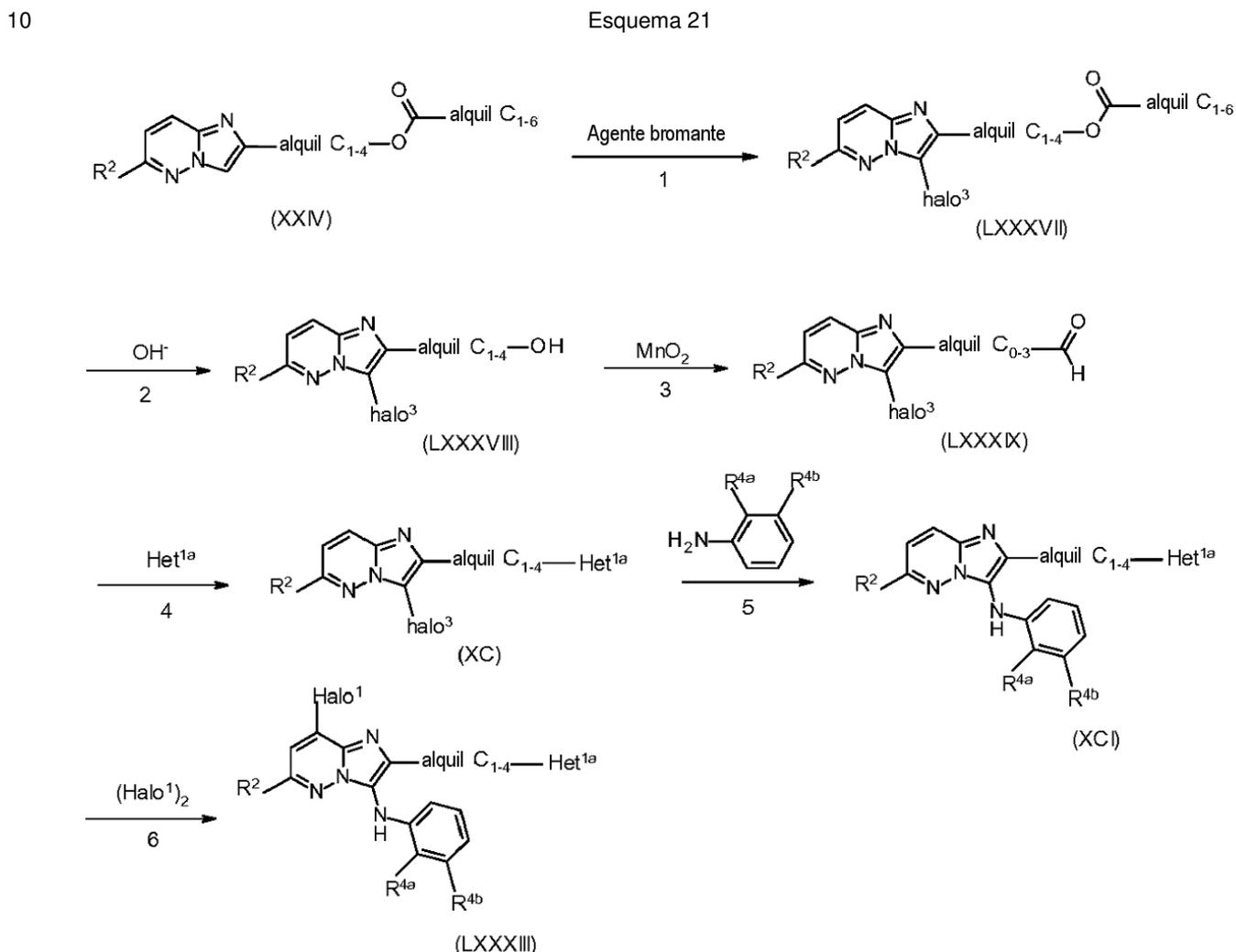
- 5 1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base adecuada tal como, por ejemplo, una disolución acuosa de Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 120°C ;
- 2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina (Et_3N), y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol o etanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C o 120°C ;
- 10 3: en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;
- 4: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100°C ;
- 15 5: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, y un disolvente adecuado tal como metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C ;
- 6: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, hidrido(ácido dimetilfosfino-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II), y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 95°C ;

7: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como 3-oxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

8: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C, en un recipiente sellado.

Compuestos intermedios de Fórmula (LXXXIII) utilizados en los Esquemas 19 y 20 anteriores se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 21 de reacción. En el esquema 21, halo³ se define como Br o I y todas las otras variables se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el esquema 21, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



En el esquema 21, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un reactivo bromante adecuado tal como, por ejemplo, *N*-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo;

15 2 en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C, en presencia de un reactivo oxidativo adecuado tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano;

20 4: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, acetato de sodio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano;

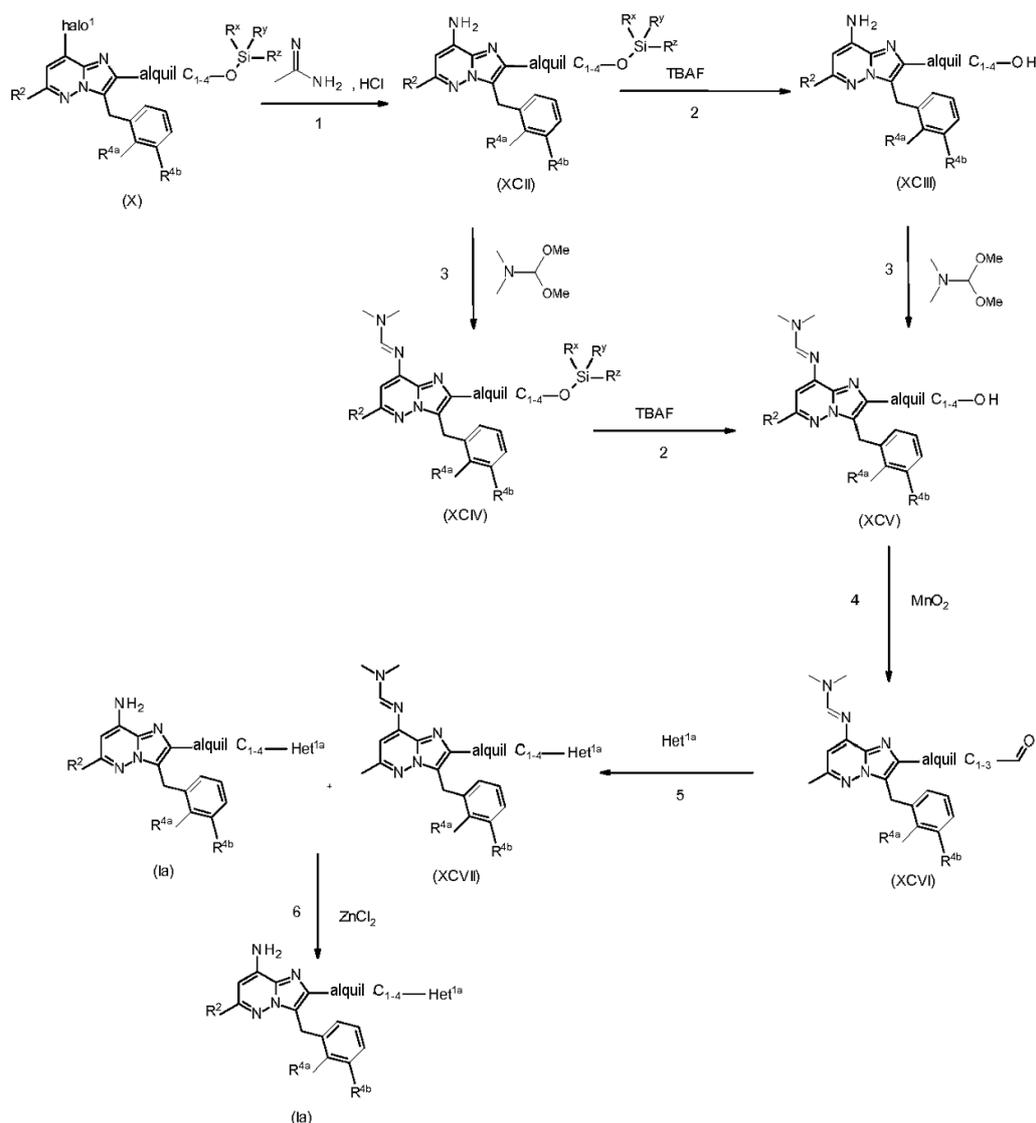
5: a una temperatura tal como 100°C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilideno)acetato de paladio(0), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo, una base adecuada tal como, por ejemplo, terc.-butóxido sódico, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno;

6: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), a una temperatura adecuada que oscila, por ejemplo, entre -78°C y -40°C.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es una -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ia), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 22 de reacción. Het^{1a} es como se define arriba. Todas las otras variables en el Esquema 22 son como se definen antes (p. ej., véase el Esquema 3) o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

10

Esquema 22



En el Esquema 22, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de cobre, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, L-prolina, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 110°C, opcionalmente en un recipiente sellado;

2: En presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, la temperatura ambiente;

3: En presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 120°C;

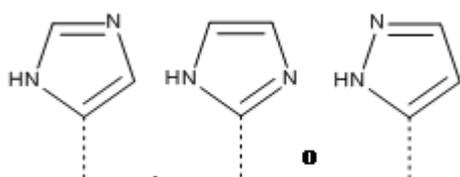
4: En presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C;

5: en presencia de un reactivo reductor adecuado tal como, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, la temperatura ambiente;

6: En presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 90°C.

10 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iy);

y compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ está restringida a R^{1a} que es

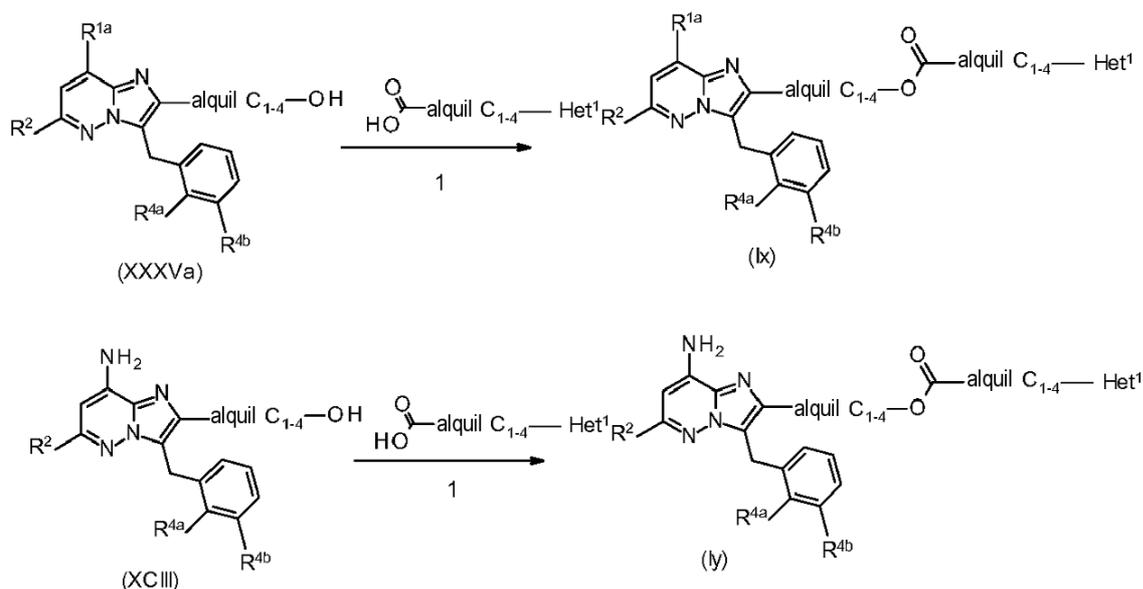


, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula

(Ix), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 23 de reacción. Todas las otras variables en el Esquema 23 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

15

Esquema 23



En el Esquema 23, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como, por ejemplo, 3-oxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinio, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, dimetilaminopiridina, una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

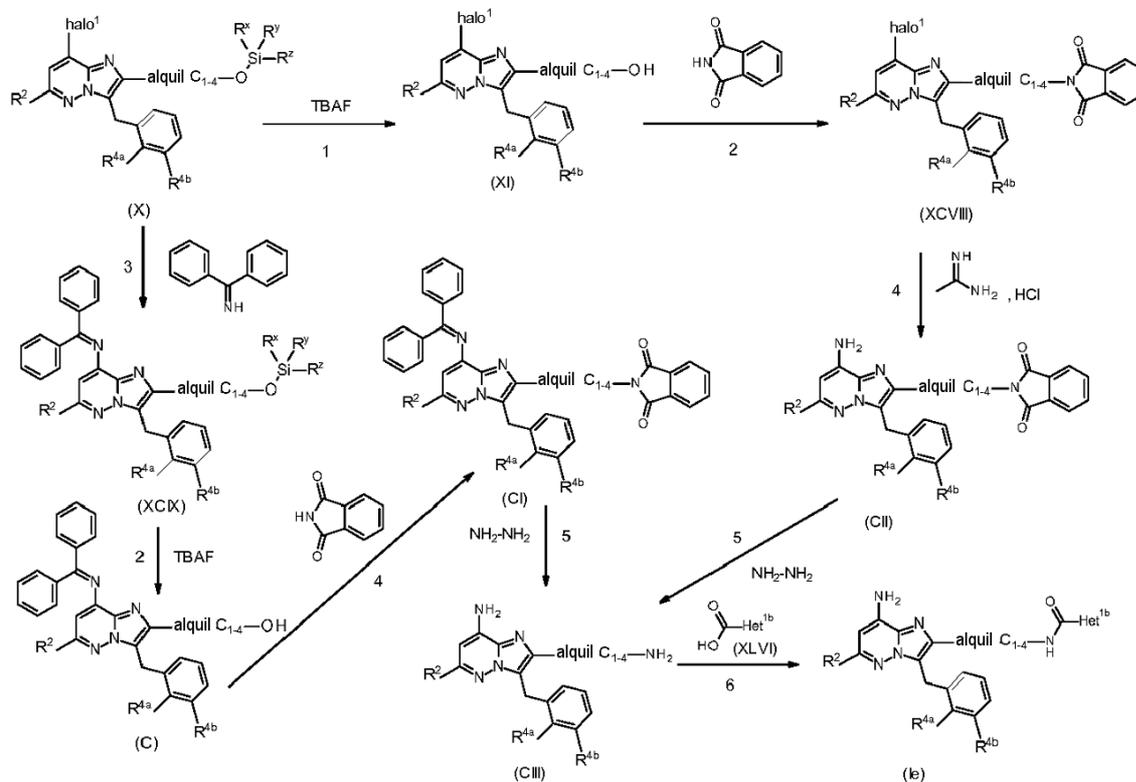
20

En algunos casos, la reacción podría ser seguida de una etapa de desprotección utilizando condiciones clásicas basadas en la naturaleza del grupo protector. Entonces se podría utilizar otra reacción tal como, por ejemplo, una aminación reductora para la funcionalización adicional de het¹.

25

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ia), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 24 de reacción. Het^{1b} es como se define arriba. Todas las otras variables en el Esquema 24 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 24



1: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano;

5 2: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, di-azodicarboxilato de *tert*-butilo, una fosfina adecuada tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF o metil-THF;

10 3: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura de 100°C, en un recipiente sellado;

4: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de cobre, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, L-prolina, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 110°C, en un recipiente sellado;

15 5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol;

6: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de THF y diclorometano.

20 En todas estas preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, en caso necesario, purificar posteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, lavado y cromatografía.

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

Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de PI3K β quinasa, y opcionalmente tienen también actividad inhibidora de PI3K δ . Algunos de los compuestos de la presente invención pueden someterse a metabolismo para dar una forma más activa in vivo (profármacos).

5 Por lo tanto, se anticipa que los compuestos de acuerdo con la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de enfermedades tales como el cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares; en particular cáncer.

10 Debido a que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3K β , exhiben utilidad terapéutica en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento de neoplasmas susceptibles, particularmente los neoplasmas que exhiben una deficiencia de PTEN.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "deficiente en PTEN" o "deficiencia en PTEN" debe describir tumores con deficiencias de la función supresora de tumores de PTEN (Homología de Fosfatasa y Tensina). Una deficiencia de este tipo incluye mutación en el gen PTEN, reducción o ausencia de proteínas PTEN cuando se compara con PTEN de tipo salvaje, o mutaciones o ausencia de otros genes que provocan la supresión de la función PTEN.

20 "Neoplasma susceptible", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a neoplasmas que son susceptibles a tratamiento por parte de un inhibidor de quinasa, y particularmente a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento por un inhibidor de PI3K β . Neoplasmas que han sido asociados con una actividad inapropiada de la fosfatasa PTEN, y particularmente neoplasmas que exhiben mutaciones de PTEN, o una mutación de un activador aguas arriba de la PI3K β quinasa y, por lo tanto, son susceptibles a tratamiento con un inhibidor de PI3K β , son conocidos en la técnica, e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. De acuerdo con una realización, se puede utilizar la descripción del tratamiento de un neoplasma susceptible de manera indistinta con la descripción del tratamiento de un cáncer.

25 De acuerdo con una realización, "neoplasias susceptibles" incluyen pero sin limitación neoplasias deficientes en PTEN enumeradas a continuación: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de tricoleucitos, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia de linfocitos T linfoblástica aguda, Plasmacitoma, leucemia Inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del Manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, Eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de hodgkin, linfoma no de hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer del cuello uterino, cáncer vulvar, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.

40 De acuerdo con una realización alternativa, la expresión "neoplasma susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata hormonorrefractario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama tripnegativo, y glioma.

En una realización, la expresión "neoplasma susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata, en particular cáncer de próstata hormonorrefractario.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden tener aplicaciones terapéuticas para sensibilizar células tumorales para la radioterapia y quimioterapia.

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

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

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

5 En la bibliografía se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de radiosensibilizadores, que incluyen: radiosensibilizaciones de células hipóxicas (p. ej., compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que mimetizan el oxígeno o que, alternativamente, se comportan como agentes biorreductores bajo hipoxia; radiosensibilizaciones de células no hipóxicas (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de células cancerosas y, con ello, fomentan la ruptura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos normales de reparación del ADN; y diversos otros mecanismos de acción potenciales han sido hipotetizados para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

10 Muchos protocolos para el tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores en unión con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

15 La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de los distintos tipos de cáncer emplea la luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feorborda-a, bacterioclorofina-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.

20 Los radiosensibilizadores se pueden administrar en unión con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de otros compuestos, incluyendo, pero no limitados a: compuestos que fomentan la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar el cáncer u otras enfermedades.

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

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

35 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para uso en la inhibición de la actividad de PI3K β quinasa y opcionalmente también para uso en la inhibición de PI3K δ .

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

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

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

La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PI3K β .

50 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PI3K β y opcionalmente PI3K δ .

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

La invención se refiere también al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K β .

5 La invención se refiere también al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K β y opcionalmente también para la inhibición de PI3K δ .

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

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

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

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

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

25 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de la prueba presentados más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéutica eficaz estaría comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, al que aquí también se alude como el ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente sobre una base de caso por caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y del trastorno o enfermedad particular que esté siendo tratado.

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

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

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

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

55 El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los receptores de los mismos.

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

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria, en particular para la administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden formularse soluciones inyectables que contienen un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en un aceite para una acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de éstos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como un ungüento. Sales por adición de ácidos o bases de compuestos de Fórmula (I), debido a su solubilidad incrementada en agua frente a la correspondiente forma de base o ácido, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La forma farmacéutica unitaria, tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

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

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre un 0.05 y un 99% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, aún más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y entre un 1 y un 99.95% en peso, más preferentemente entre un 30 a un 99.9% en peso, aún más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

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

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más de otros agentes medicinales, más concretamente, con otros agentes anticancerosos o

ES 2 760 507 T3

adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes contra el cáncer o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, sin carácter limitante:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- 5
- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas unidas a proteína paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
 - inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- 10
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;
 - alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
 - derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- 15
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- 20
- moléculas que actúan sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
 - derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
 - glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- 25
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
 - antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
 - inhibidores de la aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 30
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
 - inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
 - antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- 35
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
 - antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
 - agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gospol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- 40
- agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
 - inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores multikinasa), inhibidores mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
 - inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;

inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, -suberoilánilida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;

- inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;

5 - yondelis;

- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telosmetatin;

- inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;

10 - interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;

- inhibidores de MAPK;

- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;

- trióxido arsénico;

- Asparaginasa;

15 - esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;

- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;

- talidomida, lenalidomida;

20 - mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;

- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;

- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;

25 - análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (p. ej., darbepoyetina alfa); interleuquina 11; oprelvekina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;

- un inhibidor 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa de citocromo esteroide P450 (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona;

- inhibidores de la glicólisis, tales como la 2-desoxiglucosa;

- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos e inhibidores de la cinasa mTOR;

30 - inhibidores de PI3K e inhibidores duales de mTOR/PI3K;

- inhibidores de la autofagia, tales como la cloroquina y la hidroxicloroquina;

- fármacos antagonistas del receptor de andrógenos, por ejemplo, enzalutamida o ARN-509;

- anticuerpos que reactivan la respuesta inmunitaria frente a los tumores, por ejemplo, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4), y MPDL3280A (anti-PD-L1).

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

40 El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que sea suficiente para garantizar que se logra un efecto conveniente y sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. El
45 experto en la técnica puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y

cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

5 El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendido en el intervalo de 1/10 a 10/1, más concretamente de 1/5 a 5/1, aún más concretamente de 1/3 a 3/1.

15 El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m^2 , concretamente para el cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

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

El compuesto camptotecina se administra convenientemente en una dosis de 0.1 a

400 mg/m^2 por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m^2 , concretamente para el irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

25 El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m^2 , concretamente para el etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 2 a

30 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a

35 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

40 Los agentes alquilantes tales como nitrógeno mostaza o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 , por ciclo de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a

45 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 , por ciclo de tratamiento.

50 El agente antiestrogénico se administra convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se

administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

- 5 Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o tal como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente 2 a 4 mg/m^2 , por ciclo de tratamiento.

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

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En el caso de que no se indique una estereoquímica específica para un estereoisómero de un compuesto, esto significa que el compuesto se obtuvo en forma de una mezcla de los enantiómeros R y S.

Ejemplos

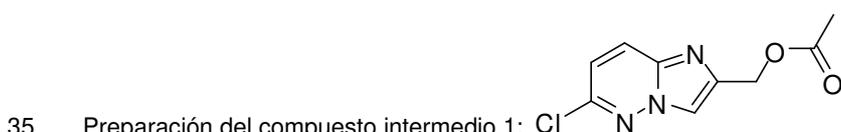
- 15 En lo que sigue, el término 'DCM' significa diclorometano, 'Me' significa metilo, 'Et' significa etilo, 'MeOH' significa metanol, 'DMF' significa dimetilformamida, 'Et₂O' significa dietil-éter, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'ACN' significa acetonitrilo, 'EtOH' significa etanol, 'DME' significa 1,2-dimetoxietano, 'SFC' significa cromatografía de fluidos supercrítica, 'MgSO₄' significa sulfato de magnesio, 'c.s.' significa cantidad suficiente, 'P.F.' significa punto de fusión, 'iPrNH₂' significa isopropilamina, 'DIPE' significa diisopropiléter, 'K₂CO₃' significa carbonato de potasio, 'Celite®' significa tierra de diatomeas, 'NH₄Cl' significa cloruro de amonio, 'Na₂S₂O₃' significa tiosulfato de sodio, 'Pd₂dba₃' significa Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 'Pd(Ph₃)₄' significa tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0), 'PdCl₂dppf.DCM' significa (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (1:1), 'Pd/C (10%)' significa paladio sobre carbono (al 10%), 'TBAF' significa fluoruro de tetrabutilamonio, 'Me-THF' significa metiltetrahidrofurano, 'PPh₃' significa trifenilfosfina, 'MTBE' significa metil-butilo terciario-éter, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'Cs₂CO₃' significa carbonato de cesio, 'NH₄OH' significa disolución acuosa de amoníaco, 'NaHCO₃' significa bicarbonato de sodio, 'NaOH' significa hidróxido de sodio, 'HCOONH₄' significa formiato de amonio, 'N₂' significa nitrógeno, 'HCl' significa ácido clorhídrico, 'RuPhos' significa 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, 'ta' significa temperatura ambiente.

- 25 Para los compuestos intermedios que se utilizaron en la siguiente reacción como un compuesto intermedio bruto o como un compuesto intermedio parcialmente purificado las cantidades en mol teóricas se indican en los protocolos de reacción descritos más adelante.

A. Preparación de los compuestos intermedios

Nota: en algunas preparaciones de compuestos intermedios, los compuestos finales también se obtuvieron durante la reacción.

Ejemplo A1



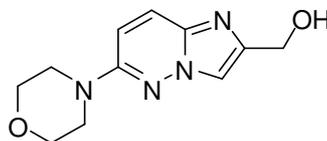
3-amino-6-cloropiridazina (50 g; 386 mmol) se disolvió en DMF (500 mL). Se añadió 1-acetoxi-3-cloroacetona (80 mL; 680 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 15 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada y EtOAc y se basificó con polvo de K₂CO₃ (pH=10-11). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

- 40 El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 50 g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 38 g (44%) de compuesto intermedio 1.

Vía alternativa:

- 45 3-amino-6-cloropiridazina (40 g; 309 mmol) se disolvió en DMF (1200 mL). Se añadieron 1-acetoxi-3-cloroacetona (80 mL; 680 mmol) y tamices moleculares 4A (40 g). Después, la mezcla se calentó a 90°C durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió DCM y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite®. El filtrado se vertió en agua enfriada, se basificó con polvo de K₂CO₃ (pH=10-11). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo (51 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 900g; fase móvil: 60% de Heptano, 5% de MeOH, 35% de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 26.3 g (38%) de compuesto intermedio 1.



Preparación del compuesto intermedio 2:

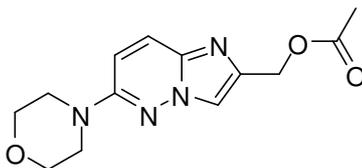
- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 1 (29.8 g; 132 mmol) y morfolina (330 mL; 375 mmol) se calentó a 105°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó, el residuo se vertió en agua fría, se basificó con polvo de K_2CO_3 y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo se cristalizó en DCM. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 18.8 g (61%) de compuesto intermedio 2.

- 10 El filtrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 550 g; gradiente de 100% de DCM a 90% DCM 10% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 17.3 g (54%) de compuesto intermedio 2.

Vía alternativa:

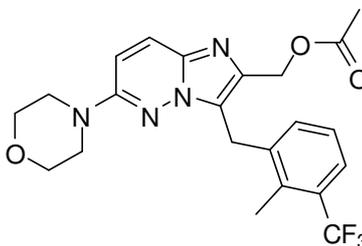
- 15 Hidruro de litio y aluminio (7.7 g; 202.7 mmol) se añadió en porciones a una disolución de compuesto intermedio 103 (28 g; 101.3 mmol) en THF (300 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió bruscamente con agua (7.7 mL) y luego una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N (7.7 mL). El filtrado se filtró sobre una almohadilla de Celite®. El filtrado se evaporó para proporcionar 20 g del intermedio 2.



Preparación del compuesto intermedio 3

- 20 Cloruro de acetilo (6.8 mL; 96.2 mmol) se añadió en porciones a una disolución de compuesto intermedio 2 (18.8 g; 80.2 mmol), trietilamina (16.8 mL; 0.12 mmol) en DCM (350 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua y la capa orgánica se separó, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad.

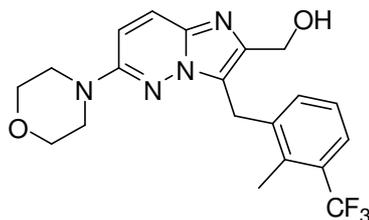
- 25 El residuo (23 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 330 g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 19.4 g (88%) de compuesto intermedio 3.



Preparación del compuesto intermedio 4

- 30 Una mezcla de compuesto intermedio 3 (15.5 g; 56.1 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (14 g; 67.3 mmol) y carbonato de potasio (11.6 g; 84 mmol) en dioxano (210 mL) se desgasificó bajo nitrógeno, luego se añadió trifetilfosfina (2.94 g; 11.2 mmol) y acetato de paladio (1.4 g; 6.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con sólido de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

- 35 El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 550 g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 21.1 g (84%) de compuesto intermedio 4.



Preparación del compuesto intermedio 5:

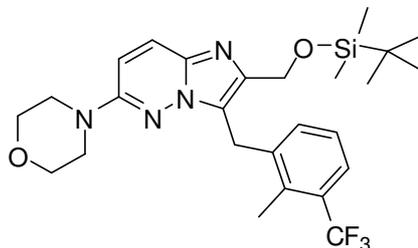
5 Hidróxido de litio monohidrato (9.8 g; 234 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 4 (21 g; 47 mmol) en metanol (175 mL) y agua (56 mL). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió con agua. El precipitado se filtró, después se lavó dos veces con agua y se secó para proporcionar 43.4 g (98%) de compuesto intermedio 5.

Vía alternativa:

10 Una mezcla de compuesto intermedio 25 (96 g; 241 mmol) y morfolina (500 mL) se calentó a 120°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. El precipitado se filtró, se lavó con ACN y se secó para proporcionar 70 g (71%) de compuesto intermedio 5.

Vía alternativa:

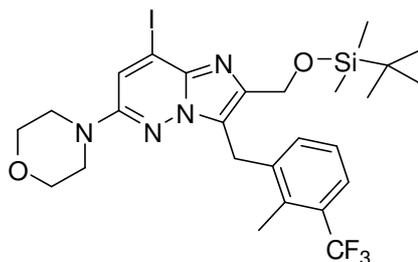
15 Bajo nitrógeno, hidruro de litio y aluminio (0.13 g; 3.3 mmol) se añadió en porciones a una disolución de compuesto intermedio 104 (1.25 g; 2.8 mmol) en THF (300 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió bruscamente con cuidado con agua (0.5 mL) y luego se añadió DCM. La mezcla de reacción se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (1.2 g) se solubilizó en DCM. La parte insoluble se separó por filtración, se lavó con DCM y se secó para dar 0.39 g (34%) de compuesto intermedio 5. El filtrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 40 g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.12 g (10 %) del intermedio 5 y 0.091 g del intermedio 104.



20 Preparación del compuesto intermedio 6:

Imidazol (5.34 g; 35.4 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 5 (7.2 g; 17.7 mmol), terc.-butildimetilclorosilano (5 g; 74.3 mmol) en DMF (25 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

25 El residuo (12 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 120 g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 9.1 g (99%) de compuesto intermedio 6.

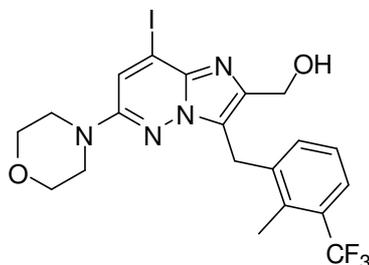


Preparación del compuesto intermedio 7:

30 Bajo nitrógeno a -70°C, *n*-butil-litio 1.6 M en THF (20.6 mL; 33 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de diisopropilamina (4.5 mL; 31.7 mmol) en THF (35 mL). La disolución se agitó a -70°C durante 20 minutos y se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 6 (6.6 g; 12.7 mmol) en THF (70mL), y la reacción se agitó a -

70°C durante 30 minutos. Una disolución de yodo (3.5g; 13.9 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -70°C. Se añadió una disolución acuosa de NH₄Cl (al 10%) y la reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

- 5 El residuo (9 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 5 g (61%) de compuesto intermedio 7.

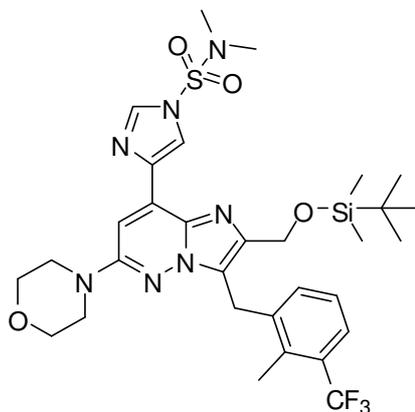


Preparación del compuesto intermedio 8:

- 10 Fluoruro de tetrabutilamonio (2.3 mL; 2.3 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 7 (1.5 g; 2.3 mmol) en THF (23 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se recogió con MeOH y el precipitado se filtró y secó para dar 0.63 g (51%) de compuesto intermedio 8.

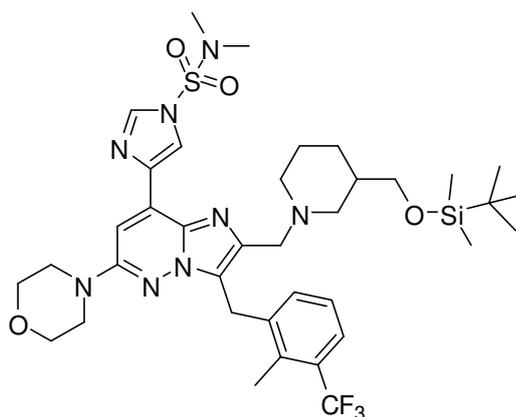
El filtrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; gradiente de 99% de DCM 1% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 98% de DCM 2% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.6 g (43%) de compuesto intermedio 8.

- 15 Ejemplo A2



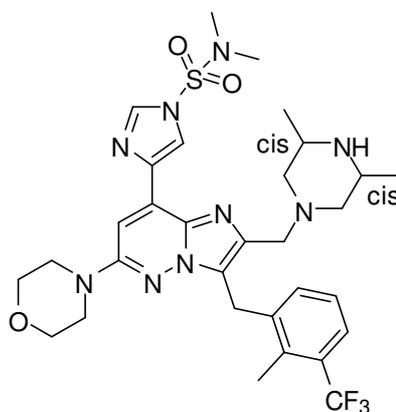
Preparación del compuesto intermedio 9:

- 20 En un tubo sellado, bajo nitrógeno, PdCl₂dppf.DCM (0.190 g; 0.23 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 7 (1.5 g; 2.3 mmol), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (0.98 g; 3.3 mmol) y carbonato de potasio (0.65 g; 4.6 mmol) en dioxano (36 mL) y agua (9 mL) se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se añadió DCM. La suspensión se filtró sobre una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 2 g de compuesto intermedio 9, que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional alguna.



Preparación del compuesto intermedio 10:

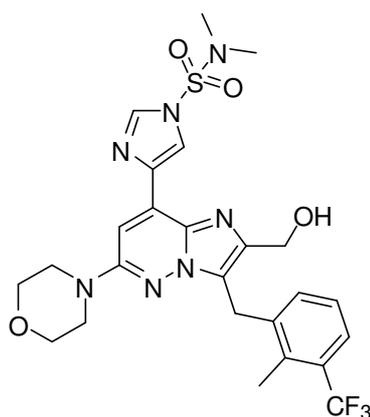
El compuesto intermedio 10 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 9, utilizando el compuesto intermedio 39 como material de partida (74%).



Preparación del compuesto intermedio 11:

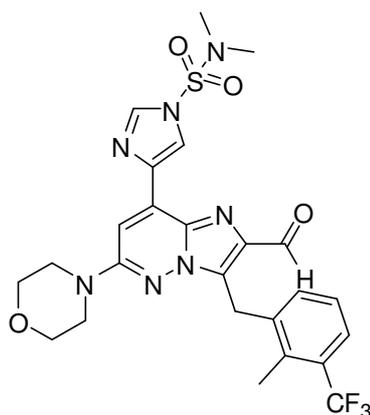
- 5 El compuesto intermedio 11 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 9, utilizando el compuesto intermedio 24 como material de partida. El compuesto intermedio 11 se utilizó directamente en la siguiente etapa sin tratamiento adicional alguno.

Ejemplo A3



Preparación del compuesto intermedio 12:

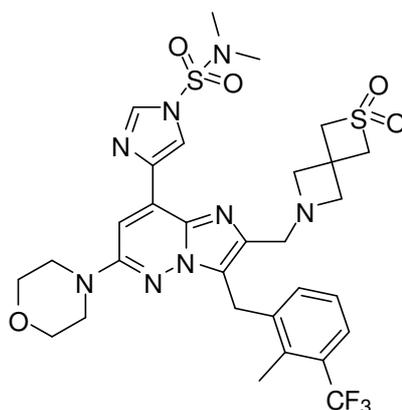
- 10 Fluoruro de tetrabutilamonio (5.8 mL; 5.8 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 9 (2 g; 2.9 mmol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió con Et_2O y una gota de ACN. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 1.23 g (74%) de compuesto intermedio 12.



Preparación del compuesto intermedio 13:

Una mezcla de compuesto intermedio 12 (1.2 g; 2.2 mmol) y dióxido de manganeso (1.9 g; 22 mmol) en dioxano (23 mL) se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el producto se lavó con DCM. El filtrado se evaporó para proporcionar 1.14 g (93%) de compuesto intermedio 13.

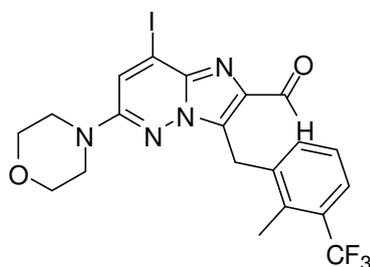
5 Ejemplo A4



Preparación del compuesto intermedio 14:

Una mezcla de compuesto intermedio 13 (0.3 g; 0.52 mmol) y 2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano (0.27 g; 0.11 mmol) en MeOH (3.7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.33 g; 1.6 mmol) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua enfriada, se basificó con polvo de K₂CO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.41 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.2 % de NH₄OH a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.5 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.24 g (59%) de compuesto intermedio 14.

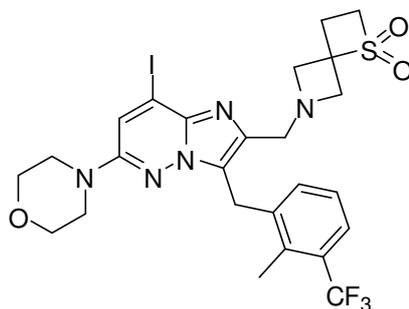
15 Ejemplo A5



Preparación del compuesto intermedio 15:

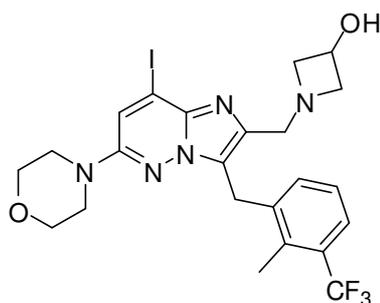
Una mezcla de compuesto intermedio 8 (6.1 g; 11 mmol) y dióxido de manganeso (10 g; 115 mmol) en dioxano (104 mL) se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó para proporcionar 4.4 g (73%) de compuesto intermedio 15.

20 Ejemplo A6



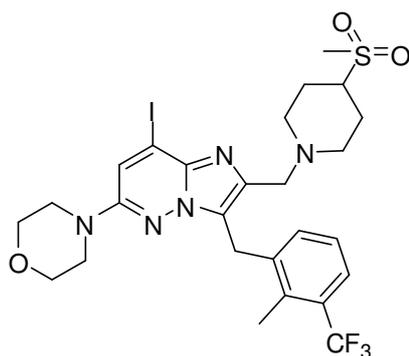
Preparación del compuesto intermedio 16:

- 5 Triacetoxiborohidruro de sodio (0.18 g; 0.85 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 15 (0.3 g; 0.57 mmol), 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-1,1-dióxido (0.085 g; 0.62 mmol) y sal sódica del ácido acético (0.070 g; 0.85 mmol) en dicloroetano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua enfriada y se añadió una disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. Después, el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.33 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular, 15-40 μm , 24 g, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH a 96 % de DCM, 4 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.28 g (73%) de compuesto intermedio 16.



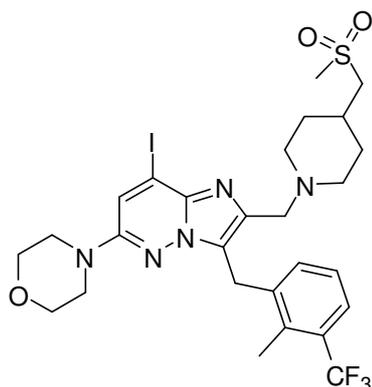
10 Preparación del compuesto intermedio 17:

El compuesto intermedio 17 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 e hidrocloreuro de 3-hidroxiacetidina como materiales de partida (14%).



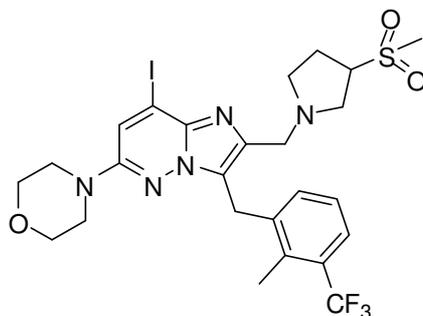
Preparación del compuesto intermedio 18:

- 15 El compuesto intermedio 18 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 4-(metilsulfonyl)piperidina como materiales de partida (81%).



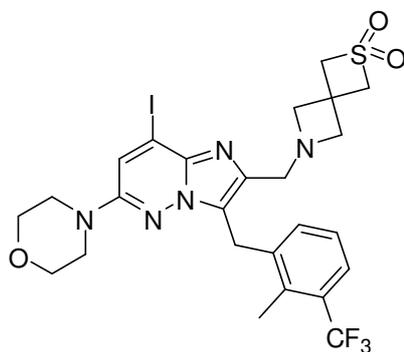
Preparación del compuesto intermedio 19:

El compuesto intermedio 19 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 e hidrocloreto de 4-[(metilsulfonyl)metil]piperidina como materiales de partida (59 %).



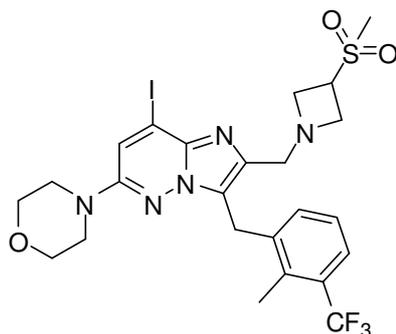
5 Preparación del compuesto intermedio 20:

El compuesto intermedio 20 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 3-(metilsulfonyl)piperidina como materiales de partida (69 %).



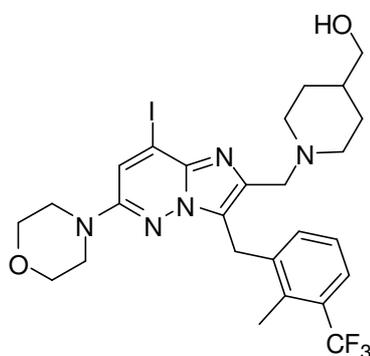
Preparación del compuesto intermedio 21:

10 El compuesto intermedio 21 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano como materiales de partida (69 %).



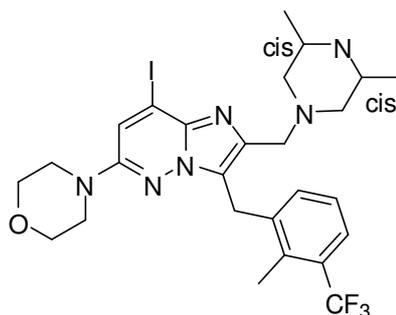
Preparación del compuesto intermedio 22:

El compuesto intermedio 22 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 e hidrocloreto de 3-(metilsulfonyl)azetidina como materiales de partida (90 %).



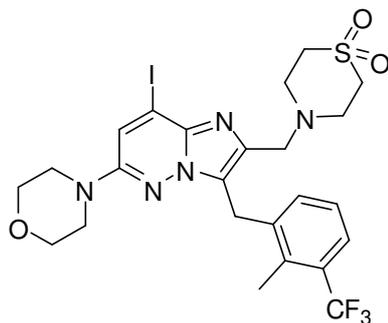
5 Preparación del compuesto intermedio 23:

El compuesto intermedio 23 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 4-piperidinametanol como materiales de partida (49 %).



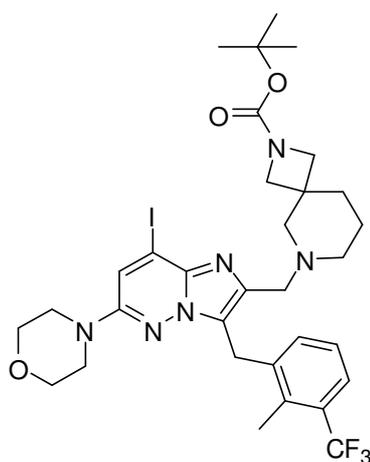
Preparación del compuesto intermedio 24:

10 El compuesto intermedio 24 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y cis-2,6-dimetilpiperazina como materiales de partida (rendimiento cuantitativo).



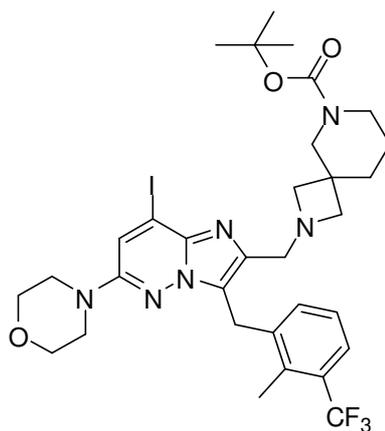
Preparación del compuesto intermedio 25:

El compuesto intermedio 25 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y tiomorfolina-1,1-dióxido como materiales de partida (85%).



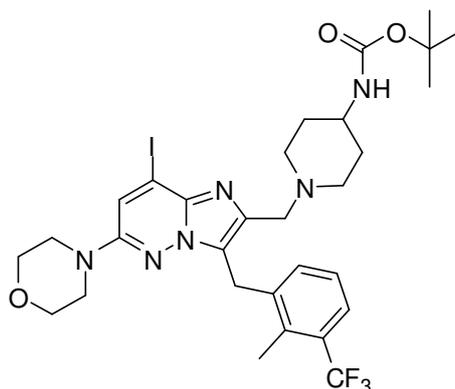
5 Preparación del compuesto intermedio 26:

El compuesto intermedio 26 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 2-boc-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-oxalato-2-boc-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-oxalato como materiales de partida. El compuesto intermedio 26 se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin tratamiento adicional alguno.



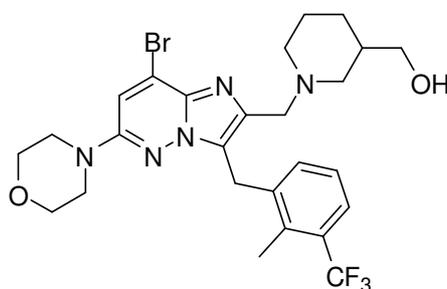
10 Preparación del compuesto intermedio 27:

El compuesto intermedio 27 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato-oxalato de terc.-butilo como materiales de partida. El compuesto intermedio 27 se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin tratamiento adicional alguno.



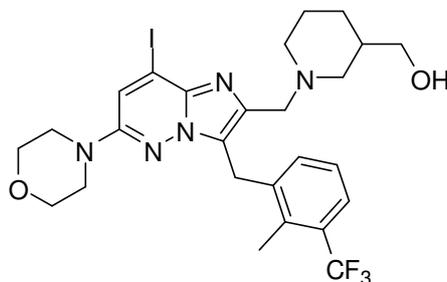
Preparación del compuesto intermedio 28:

El compuesto intermedio 28 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 4-boc-aminopiperidina como materiales de partida. El compuesto intermedio 28 se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin tratamiento adicional alguno.



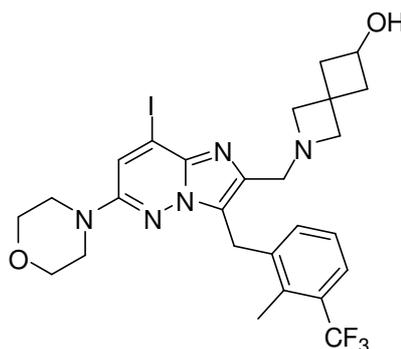
5 Preparación del compuesto intermedio 29:

El compuesto intermedio 29 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 38 y 3-piperina-metanol como materiales de partida (53%).



Preparación del compuesto intermedio 30:

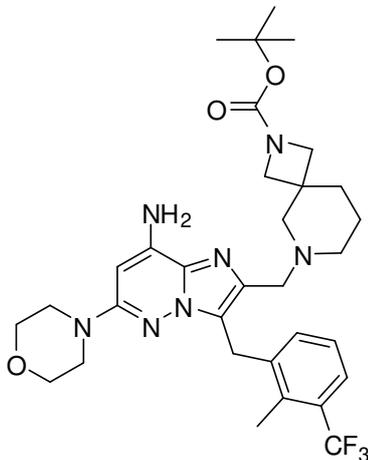
10 El compuesto intermedio 30 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 3-piperidinametanol como materiales de partida (63%).



Preparación del compuesto intermedio 73:

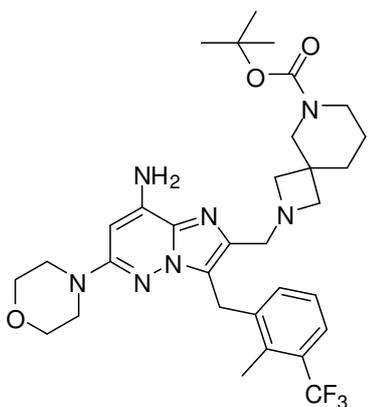
El compuesto intermedio 73 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 15 y 2-azaespiro[3.3]nonan-6-ol (17%) como materiales de partida.

Ejemplo A7



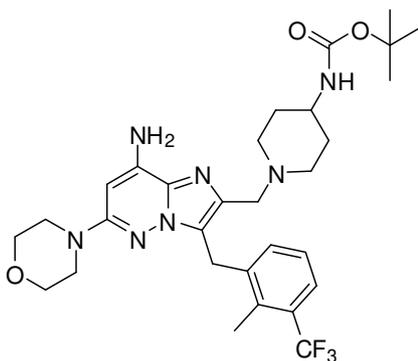
5 Preparación del compuesto intermedio 31:

Bajo nitrógeno, hidrocloreto de acetamida (0.047g; 0.50 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 26 (0.4 g; 0.54 mmol), L-prolina (0.0124 g; 0.108 mmol), carbonato de cesio (0.53 g; 1.62 mmol) y yoduro de cobre (0.0103 g; 0.054 mmol) en DMF (2.1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se concentró y se solubilizó en EtOAc. El residuo se lavó cinco veces con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 12 g, gradiente de 99% de DCM a 1% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 97% de DCM 3% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.260 g (76%) de compuesto intermedio 31.



Preparación del compuesto intermedio 32:

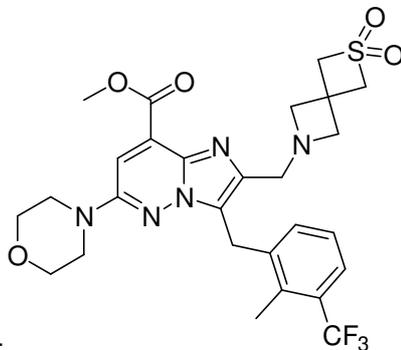
15 El compuesto intermedio 32 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 31, utilizando el compuesto intermedio 27 como material de partida (56%).



Preparación del compuesto intermedio 33:

El compuesto intermedio 33 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 31, utilizando el compuesto intermedio 28 y 4-boc-aminopiperidina como materiales de partida. El compuesto intermedio 33 se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin tratamiento adicional alguno.

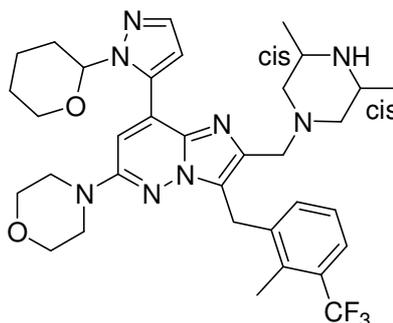
Ejemplo A8



5 Preparación del compuesto intermedio 34:

En tubo sellado, a una mezcla de compuesto intermedio 21 (0.25 g, 0.38 mmol), trietilamina (0.7 mL, 5.3 mmol) en MeOH (5 mL), previamente purgada con N_2 , se añadió entonces $Pd(PPh_3)_4$ (0.044 g, 0.038 mmol). La reacción se purgó después durante 5 minutos adicionales y se añadió monóxido de carbono (5 bares), la reacción se agitó durante la noche a 120°C y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 24 g, gradiente de 97% de DCM 3% de CH_3OH NH_4OH al 0.1% a 80% de DCM 20% de CH_3OH NH_4OH al 0.4%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, para proporcionar 0.18 g (81%) de compuesto intermedio 34.

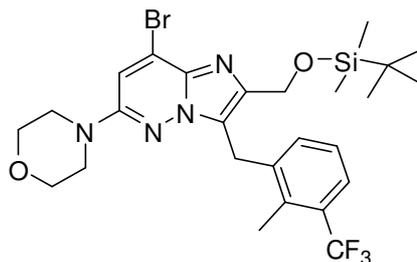
Ejemplo A9



Preparación del compuesto intermedio 35:

15 $PdCl_2dppf$.DCM (0.019 g, 0.023 mmol) se añadió a una disolución de compuesto intermedio 24 (0.146 g, 0.23 mmol), carbonato de potasio (0.064 g, 0.46 mmol) y éster pinacólico del ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (0.078 g, 0.28 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche en un tubo sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; fase de gradiente de 97% de DCM 3% de CH_3OH NH_4OH al 0.1% a 95% de DCM 5% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.072 g (48%) de compuesto intermedio 35.

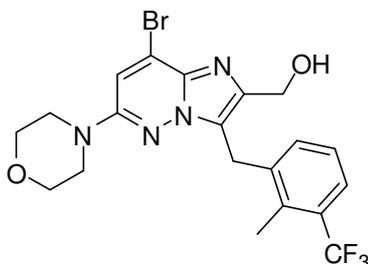
Ejemplo A10



Preparación del compuesto intermedio 36:

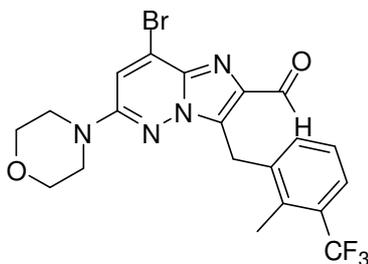
25 Bajo nitrógeno a -70°C, *n*-butil-litio 1.6 M en THF (9.4 mL; 14.9 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de diisopropilamina (2 mL; 14.4 mmol) en THF (35 mL). La disolución se agitó durante 20 minutos y luego se añadió gota

- 5 a gota una disolución de compuesto intermedio 6 (3 g; 5.8 mmol) en THF (40 mL), y la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de bromo (0.36 mL; 6.9 mmol) en THF (30 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a -20°C . La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con disolución acuosa al 10% de NH_4Cl y se añadió EtOAc. La capa orgánica se decantó, se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (9 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 1 g (30%) de compuesto intermedio 36.



Preparación del compuesto intermedio 37:

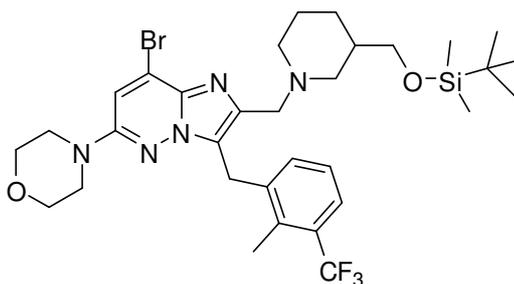
- 10 El compuesto intermedio 37 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 8, utilizando el compuesto intermedio 36 como material de partida (71%).



Preparación del compuesto intermedio 38:

Una mezcla de compuesto intermedio 37 (1.6 g; 2.3 mmol) y dióxido de manganeso (2.9 g; 32.3 mmol) en dioxano (30 mL) se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el producto se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó para proporcionar 1.35 g (85%) de compuesto intermedio 38.

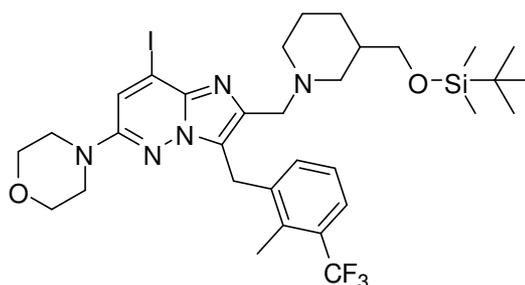
- 15 Ejemplo A11



Preparación del compuesto intermedio 39:

- 20 Imidazol (0.204 g; 1.36mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 29 (0.263 g; 0.45 mmol) y terc.-butildimetilclorosilano (0.19 g; 2.7 mmol) en DMF (3.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo (0.358 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 4 g; fase móvil de 97% de DCM 3% de CH_3OH NH_4OH al 0.3%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.252 g (80%) de compuesto intermedio 39.



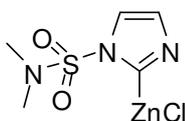
Preparación del compuesto intermedio 40:

El compuesto intermedio 40 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 39, utilizando el compuesto intermedio 30 como material de partida (63%).

Ejemplo A12

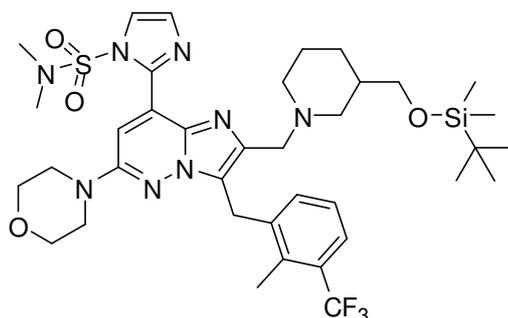
5

Preparación del compuesto intermedio 41:



N-butil-litio (9.4 mL (1.6 M en hexanos); 15 mmol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de *N,N*-dimetilimidazol-1-sulfonamida (2.63 g; 15 mmol) en THF (45 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió una disolución de cloruro de zinc (30 mL (1 M en THF); 30 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La mezcla de reacción que contenía compuesto intermedio 41 [c = 0.18 M] se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin tratamiento adicional alguno.

10



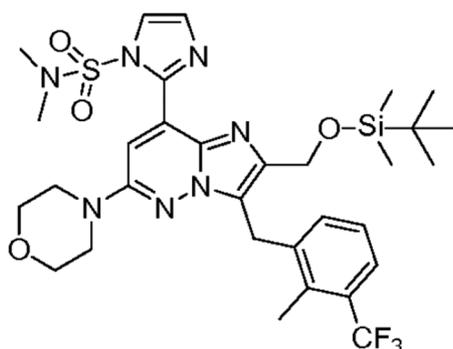
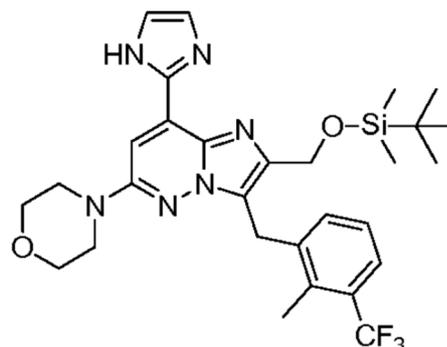
Preparación del compuesto intermedio 42:

Compuesto intermedio 41 (10 mL; 1.9 mmol; 0.18 M) se añadió gota a gota a una mezcla, previamente desgasificada de compuesto intermedio 40 (0.275 g; 0.37 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.043 g; 0.037 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora. Se añadió compuesto intermedio 41 (10 mL; 1.9 mmol; 0.18 M) adicional y la agitación prosiguió durante la noche a 100°C . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se enfrió bruscamente con disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 . La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó con DCM. El filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1.1 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 150 g, fase móvil de 95% de DCM 5% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.41 g de una mezcla que contenía compuesto intermedio 42 y *N,N*-dimetilimidazol-1-sulfonamida.

15

20

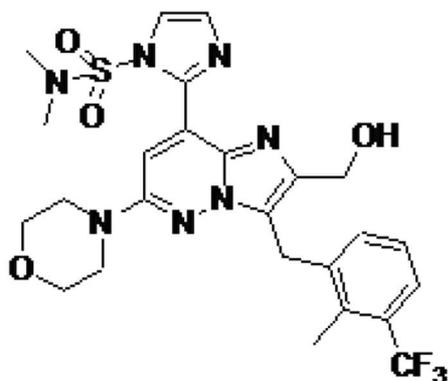
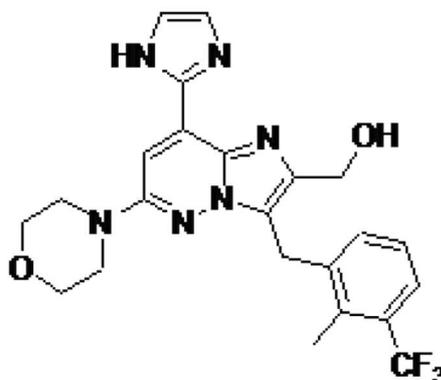
Preparación de los compuestos intermedios 43 y 44:

**compuesto intermedio 43****compuesto intermedio 44**

En un tubo sellado, compuesto intermedio 41 (86 mL; 15.5 mmol; 0.18 M) se añadió a una mezcla, previamente desgasificada, de compuesto intermedio 7 (2 g; 3.1 mmol) y Pd(Ph₃)₄ (3572 mg; 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. Se añadió de nuevo compuesto intermedio 41 (86 mL; 15.5 mmol; 0.18 M) y el calentamiento se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con HCl acuoso 1N, después con agua y finalmente con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se reunió con otra reacción realizada en las mismas condiciones en 1 g de compuesto intermedio 7.

Los residuos reunidos se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: gradiente de 0% de NH₄OH, 0% de MeOH, 100% de DCM a 1% de NH₄OH, 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 2.15 g (67%) de compuesto intermedio 43 y 1.3 g de una mezcla de compuestos intermedios 43 y 44 (77/33 basada en LCMS). Los rendimientos finales se basan en 3 g de compuesto intermedio 7 como material de partida.

Preparación de los compuestos intermedios 45 y 46:

**compuesto intermedio 45****compuesto intermedio 46**

Se realizaron dos reacciones en paralelo y se mezclaron para la purificación:

Reacción 1:

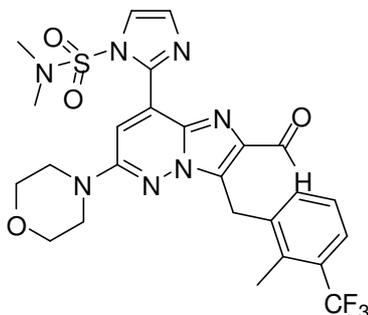
Fluoruro de tetrabutilamonio (6.2 mL; 6.2 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 43 (2.16 g; 3.11 mmol) en THF (80 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió DCM y se añadió una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃.

Reacción 2:

Fluoruro de tetrabutilamonio (3.7 mL; 3.7 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de una mezcla de compuestos intermedios 43 y 44 (1.3 g; 1.87 mmol) en THF (45 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió DCM y se añadió una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃.

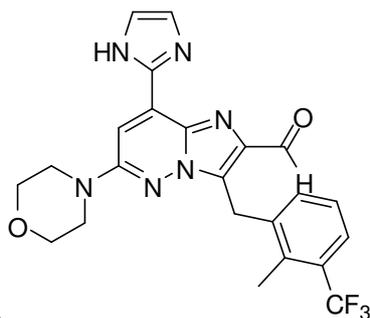
5 Las capas orgánicas de la reacción 1 y la reacción 2 se mezclaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 150 g, gradiente de 97% de DCM 3% de CH_3OH NH_4OH al 0.3% a 85% de DCM 15% de CH_3OH NH_4OH al 1.5%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, para proporcionar 1.87 g (49%) de compuesto intermedio 45 y 725 mg (32%) de compuesto intermedio 46.

Ejemplo A13



Preparación del compuesto intermedio 47:

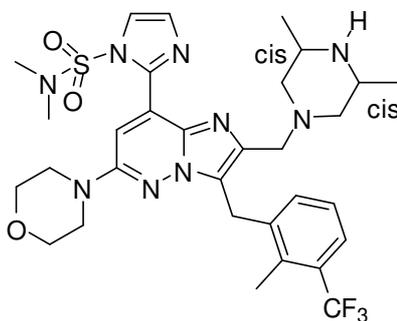
10 Una mezcla de compuesto intermedio 45 (0.54 g; 0.9 mmol) y dióxido de manganeso (0.8 g; 9.3 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el producto se lavó con DCM. El filtrado se evaporó para proporcionar 0.49 g (91%) de compuesto intermedio 47.



Preparación del intermedio 48:

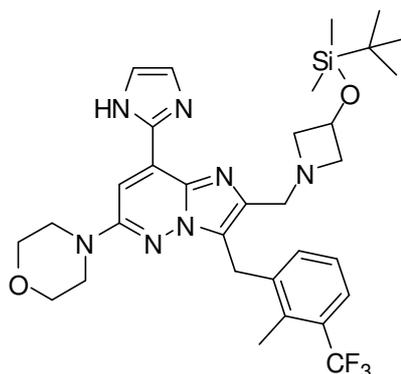
El compuesto intermedio 48 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 47, utilizando el compuesto intermedio 46 como material de partida (69%).

Ejemplo A14



15 Preparación del compuesto intermedio 49:

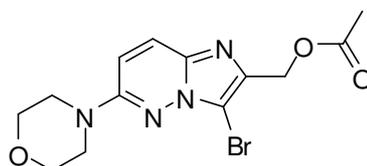
20 Una mezcla de compuesto intermedio 47 (0.49 g; 0.85 mmol) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (0.2 g; 1.7 mmol) en MeOH (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.54 g; 2.6 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua enfriada y se basificó con polvo de K_2CO_3 y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.625 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 30 g, gradiente de 97 % de DCM, 3 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH a 85 % de DCM, 15 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.347 g (61%) de compuesto intermedio 49.



Preparación del compuesto intermedio 50:

El compuesto intermedio 50 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 49, utilizando el compuesto intermedio 48 y 3-[(terc.-butildimetilsilanil)oxi]azetidina como materiales de partida (74%).

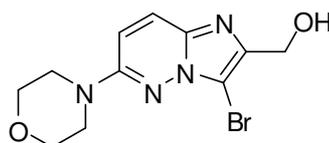
5 Ejemplo A15



Preparación del compuesto intermedio 51:

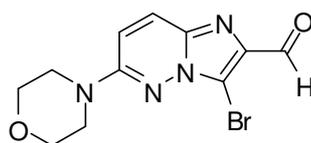
A una disolución de compuesto intermedio 3 (1.5 g; 5.5 mmol) en ACN (29 mL) se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (0.97 g; 5.5 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante toda la noche.

10 A la mezcla se añadieron EtOAc y disolución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se lavó, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g, fase móvil 98% de DCM 2% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 1.8 g (93%) de compuesto intermedio 51.



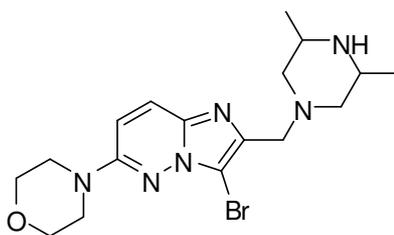
Preparación del compuesto intermedio 52:

15 Hidróxido de litio monohidrato (0.56 g; 13 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 51 (0.95 g; 2.7 mmol) en agua (3.2 mL) y MeOH (9.7 mL). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió con agua. El precipitado se filtró, después se lavó con agua y se secó para dar 0.71 g (85%) de compuesto intermedio 52.



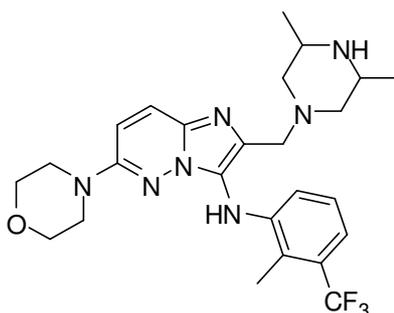
Preparación del compuesto intermedio 53:

20 Una mezcla de compuesto intermedio 52 (4.45 g; 14.2 mmol) y dióxido de manganeso (12.4 g; 142.1 mmol) en tolueno (135 mL) se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se solubilizó en DCM, después se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el producto se lavó con DCM. El filtrado se evaporó para proporcionar 1.9 g (43%) de compuesto intermedio 53. La almohadilla de Celite® se lavó de nuevo con DCM/MeOH 90/10 para dar 1.5 g (34%) adicionales de compuesto intermedio 53.



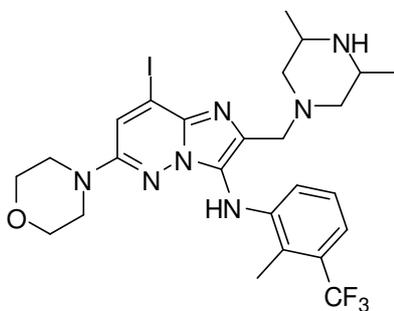
Preparación del compuesto intermedio 54:

El compuesto intermedio 54 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 14 utilizando el compuesto intermedio 53 y 2,6-dimetilpiperazina como materiales de partida (96%).



5 Preparación del compuesto intermedio 55:

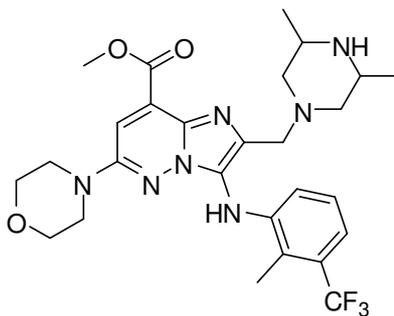
Bajo nitrógeno, en un tubo sellado, a una mezcla de compuesto intermedio 54 (1.4 g, 3.4 mmol), 2-metil-3-(trifluorometil)anilina (1.2 g, 6.8 mmol) y terc.-butóxido de sodio (0.66 g, 6.8 mmol) en tolueno (14 mL), desgasificada con nitrógeno, se añadieron Pd_2dba_3 (0.31 g, 0.34 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0.21 g, 0.68 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante toda la noche. A la mezcla se añadieron EtOAc y disolución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se lavó, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil gradiente de 96% de DCM 4% de CH_3OH NH_4OH al 0.1% a 92% de DCM 8% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.96 g (56%) de compuesto intermedio 55.



Preparación del compuesto intermedio 56:

15 Bajo nitrógeno a -70°C, *n*-butil-litio 1.6 M en THF (5.5 mL; 8.7 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de diisopropilamina (1.2 mL; 8.6 mmol) en THF (10 mL). La disolución se agitó a -40°C durante 20 minutos. Después se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 55 (0.96 g; 1.9 mmol) en THF (11 mL), y la reacción se agitó a -70°C durante 30 minutos. Una disolución de yodo (0.53 g; 2.1 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 45 minutos a -70°C. Se añadió una disolución acuosa de NH_4Cl y la reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (9 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40g; gradiente 92% de DCM 8% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.22 g (19%) de compuesto intermedio 56.

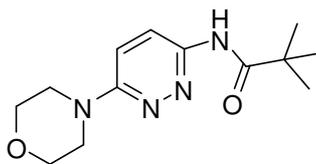
Ejemplo A16



Preparación del compuesto intermedio 57:

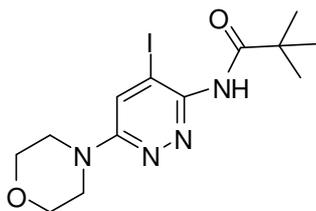
5 En un tubo sellado, una mezcla de compuesto intermedio 56 (0.21 g, 0.33 mmol) y trietilamina (0.65 mL, 4.7 mmol) en MeOH (4 mL) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.077 g, 0.067 mmol) y la reacción se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió monóxido de carbono (5 bares) y la reacción se agitó durante 5 horas a 120°C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 12 g; gradiente de 99% de DCM 1% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 91% de DCM 9% de CH₃OH al NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.090 g (48%) de compuesto intermedio 57.

Ejemplo A17



10 Preparación del compuesto intermedio 58:

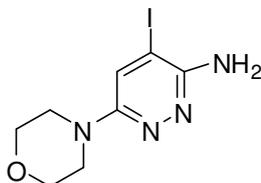
15 Una mezcla de *N*-(6-cloro-3-piridazinil)-2,2-dimetilpropanamida (65.3 g; 305.6 mmol) y morfolina (538 mL; 6.1 mmol) se calentó a 120°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y evaporó. El residuo se vertió en agua enfriada, se basificó con polvo de K₂CO₃ y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se hizo cristalizar en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 69.3 g (87%) de compuesto intermedio 58.



Preparación del compuesto intermedio 59:

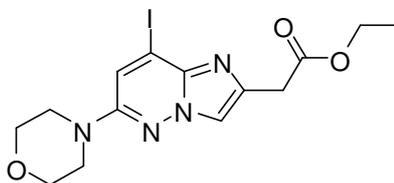
20 Bajo nitrógeno, a -78°C, *n*-butil-litio (250 mL 1.6M en hexanos, 0.4 mol) se añadió a una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (68.1 mL, 0.405 mol) en THF (265 mL) y la disolución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a -78°C, se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 58 (13.2 g, 50 mmol) en THF (265 mL), y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota yodo (104.06 g, 0.41 mol) en THF (120 mL), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se basificó con polvo de NH₄Cl. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó. El residuo (26 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 300 g; gradiente de 100% de DCM a 90% DCM 10% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 15.3 g (79%) de compuesto intermedio 59.

25



Preparación del compuesto intermedio 60:

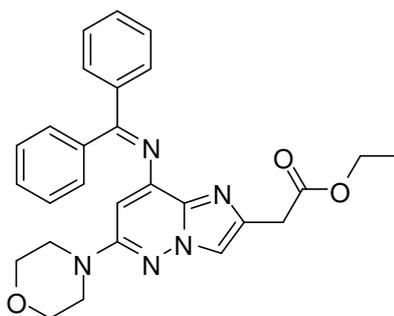
- 5 Compuesto intermedio 59 (15.3 g; 39.2 mmol) en HCl 6N (140 mL; 0.8 mmol) y dioxano (255 mL) se calentaron a 70°C durante 9 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró y el residuo se vertió en agua. La mezcla se basificó y saturó con polvo de K₂CO₃ y se extrajo varias veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (4.5 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron hasta sequedad. El producto resultante se cristalizó en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 1.12 g de compuesto intermedio 60.



Preparación del compuesto intermedio 61:

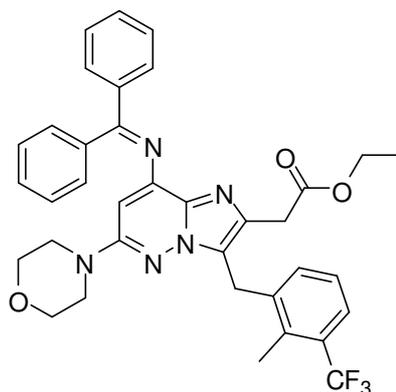
- 10 4-cloroacetato de etilo (6.7 mL; 49 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de compuesto intermedio 60 (5 g; 16.3 mmol) en EtOH (60 mL). Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 15 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se eliminó para proporcionar compuesto intermedio 60. El filtrado se concentró y el residuo se recogió luego con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (60 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 450g; fase móvil 65% de Heptano 5% de CH₃OH (NH₄OH al 0.1%), EtOAc al 35%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 2.7 g (40%) de compuesto intermedio 61.
- 15

Ejemplo A18



Preparación del compuesto intermedio 62:

- 20 La reacción se realizó 6 veces en 1 g (2.4 mmol) de compuesto intermedio 61. Después, las 6 reacciones se reunieron para el tratamiento y la purificación.
- 25 Bajo nitrógeno y en un tubo sellado, una mezcla de compuesto intermedio 61 (1 g; 2.4 mmol), benzofenona-imina (0.6 mL; 3.6 mmol), Cs₂CO₃ (2.35 g; 7.2 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.075 g; 0.12 mmol) y acetato de paladio (0.026 g; 0.12 mmol) in tolueno (10 mL) se desgasificó durante 10 minutos y después se calentó a 100°C. Las mezclas de las 6 reacciones se enfriaron a temperatura ambiente, se reunieron, se vertieron en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (8.4 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 450 g, fase móvil 62% de Heptano, 3% de MeOH (+ NH₄OH al 10%), EtOAc al 35%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 2 g (29%) de compuesto intermedio 62.

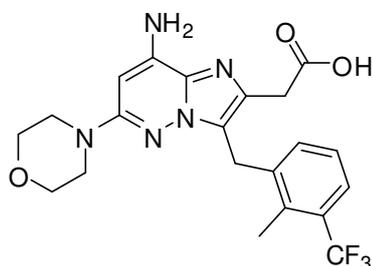


Preparación del compuesto intermedio 63:

La reacción se realizó 2 veces en 1 g (2.1 mmol) de compuesto intermedio 62. Después, las 2 reacciones se reunieron para el tratamiento y la purificación.

- 5 Bajo nitrógeno, en un tubo sellado, a una mezcla de compuesto intermedio 62 (1 g, 2.13 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometilbenceno) (0.8 g, 3.85 mmol) y carbonato de potasio (0.75 g, 5.32 mmol) en dioxano (10 mL), previamente desgasificada con nitrógeno, se añadieron trifenilfosfina (0.056 g, 0.215 mmol) y acetato de paladio (0.048 g, 0.215 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 h.

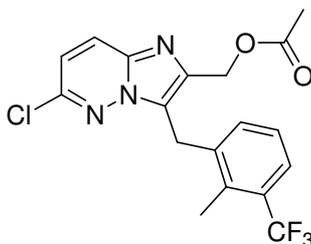
- 10 Las mezclas de 2 reacciones se enfriaron hasta temperatura ambiente, se reunieron y se vertieron en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (4.15 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 450 g, fase móvil 62% de Heptano, 3% de MeOH (+ NH₄OH al 10%), EtOAc al 35%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, para proporcionar 0.7 g (25%) de compuesto intermedio 63.



Preparación del compuesto intermedio 64:

- 15 Hidróxido de litio monohidrato (0.23 g; 5.5 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 63 (0.7 g; 1.1 mmol) en metanol (11 mL) y agua (1.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió gota a gota una disolución de HCl 3N a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.323 g (66%) de compuesto intermedio 64.

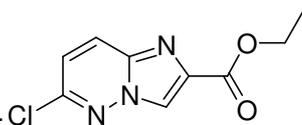
Ejemplo A19



- 20 Preparación del compuesto intermedio 65:

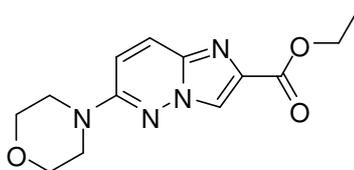
El Intermedio 65 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 4, usando el intermedio 1 como material de partida (55 %).

Ejemplo A20



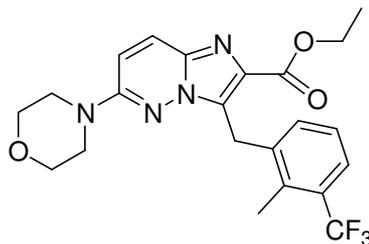
Preparación del compuesto intermedio 66:

3-amino-6-cloropiridazina (20 g; 154.4 mmol) y bromopiruvato de etilo (38.9 mL; 308.8 mmol) en EtOH (90 mL) se sometieron a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g, gradiente de 97 % de heptano, 30 % de EtOAc a 50 % de Heptano, 50 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 13.5 g (39%) de compuesto intermedio 66.



Preparación del compuesto intermedio 67:

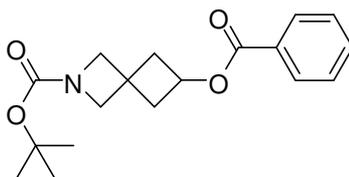
Una mezcla de compuesto intermedio 66 y morfolina (84 mL; 0.96 mmol) se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó, el residuo se vertió en agua y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se añadió DCM y luego la disolución se agitó durante la noche. El precipitado se filtró para eliminar morfolina en exceso. El filtrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g, gradiente de 99% de DCM a 1% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 97% de DCM 3% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, para proporcionar 6.9 g (71%) de compuesto intermedio 67.



Preparación del compuesto intermedio 68:

Una mezcla de compuesto intermedio 67 (2 g; 7.2 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (1.7 g; 7.96 mmol) y carbonato de potasio (1.5 g; 10.9 mmol) en dioxano (29 mL) se desgasificó bajo nitrógeno, luego se añadió trifenilfosfina (0.38 g; 1.45 mmol) y acetato de paladio (0.16 g; 0.72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con sólido de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (6 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 550g; gradiente de 100% de DCM a 95% DCM 5% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron a sequedad y se cristalizaron en acetona. El precipitado se filtró y se secó para dar 1.5 g (46%) de compuesto intermedio 68.

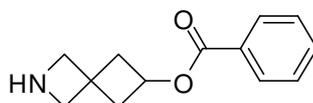
Ejemplo A21



Preparación del compuesto intermedio 69:

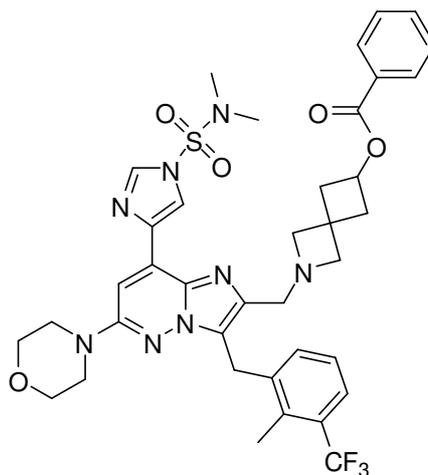
Cloruro de benzoilo (0.33 mL; 2.81 mmol) se añadió a una disolución de éster terc.-butílico de ácido 6-hidroxi-2-aza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (500 mg; 2.34 mmol) y trietilamina (0.52 mL; 3.75 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a la temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular,

12 g; gradiente 100% de DCM a 2% de MeOH, 98% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 395 mg (53%) de intermedio 69.



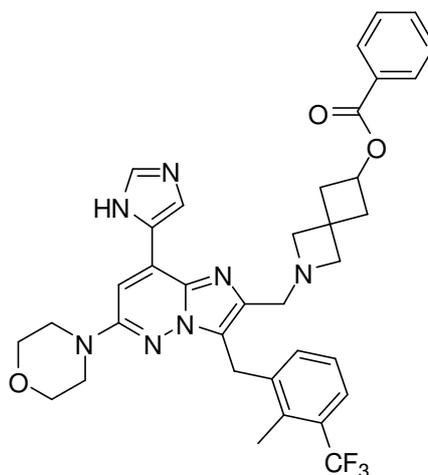
Preparación del compuesto intermedio 70:

- 5 TFA (2.5 mL; 32.669 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 69 (345 mg; 1.09 mmol) en DCM (25 mL) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y la capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó a sequedad, proporcionando 334 mg (cuantitativos) de compuesto intermedio 70. El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa de reacción.



Preparación del compuesto intermedio 71:

- 10 Una mezcla de compuesto intermedio 13 (388 mg; 0.67 mmol), compuesto intermedio 70 (292 mg; 1.344 mmol) en MeOH/DCM (80/20) (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante todo el fin de semana. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (427 mg; 2.02 mmol) y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 10 g; gradiente 2% de MeOH, 98% de DCM a 7% de MeOH, 93% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 329 mg (63%) de intermedio 71.
- 15

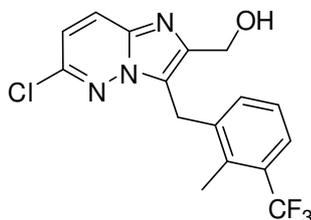


Preparación del compuesto intermedio 72:

- 20 TFA (700 µL; 9.15 mmol) se añadió gota a gota a 5°C a una suspensión de compuesto intermedio 71 (329 mg; 0.42 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. Se añadió de nuevo TFA (700 µL; 9.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 670°C durante la noche. Se añadió de nuevo TFA (700 µL; 9.15 mmol) para completar la reacción y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó

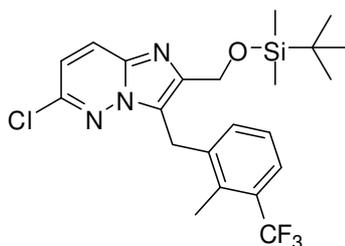
sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; gradiente NH_4OH al 0.5%, 5% de MeOH, 95% de DCM a NH_4OH al 1.5%, 15% de MeOH, 85% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 139 mg (49%) de intermedio 72.

5 Ejemplo A22



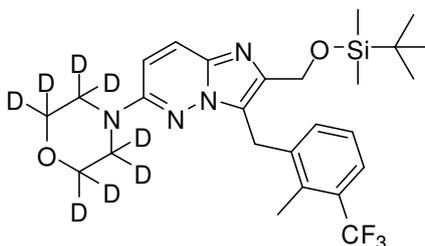
Preparación del compuesto intermedio 74:

10 NaOH (1M en agua) (26.6 mL; 26.6 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 1 (5.3 g; 13.3 mmol) en THF (65 mL) y EtOH (65 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se evaporó en vacío y el residuo se recogió en DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron en vacío para dar 4.54 g (95%; sólido pardo) de compuesto intermedio 74.



Preparación del compuesto intermedio 75:

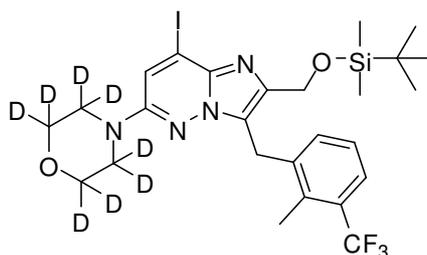
15 Imidazol (2.58 g; 37.9 mmol) y terc.-butildimetilclorosilano (3.81 g; 25.3 mmol) se añadieron a una disolución de compuesto intermedio 74 (4.54 g; 12.6 mmol) en DMF (65 mL). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La mezcla se evaporó en vacío y el residuo se recogió en EtOAc. Se añadió una disolución acuosa al 10% de NaHCO_3 y las capas se separaron. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3 veces), se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron en vacío. El residuo (6.39 g; sólido pardo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 30 μm , 200 g; gradiente: de 100% de DCM a 90% DCM 10% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 4.94 g (83%; sólido blancuzco) de compuesto intermedio 75.



Preparación del compuesto intermedio 76:

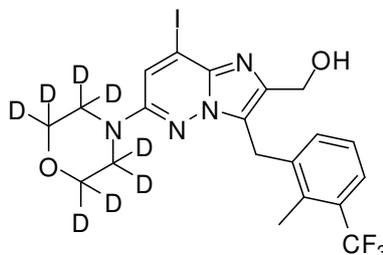
25 En tubo sellado, una mezcla de compuesto intermedio 75 (500 mg; 1.06 mmol), morfolina-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (182 mg; 1.92 mmol) y Cs_2CO_3 (693 mg; 2.13 mmol) en 2-metil-2-butanol (4 mL) se purgó con N_2 . Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97 mg; 0.11 mmol) y RuPhos (99 mg; 0.21 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y se calentó a 110°C en un microondas de un solo modo (biotage initiator EXP60) con un rendimiento de potencia que oscila entre 0 y 400W durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se vertió en agua y EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se separó por filtración y se evaporó en vacío. El residuo (954 mg, aceite rojo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm , 30 g; gradiente: de 100% de DCM a 90% DCM, acetona al 10%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 459 mg (82%, espuma naranja) de compuesto intermedio 76.

30



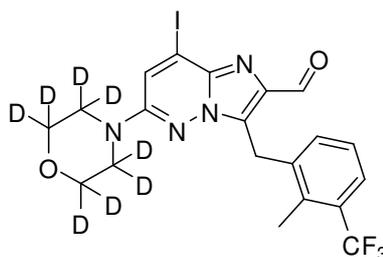
Preparación del compuesto intermedio 77:

5 A una mezcla de diisopropilamina (307 μ L; 2.17 mmol) en THF (6 mL), a -78°C bajo N_2 , se añadió n-butil-litio (1.41 mL; 2.26 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 20 min y después se enfrió hasta -78°C . Se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 76 (459 mg; 0.87 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Después se añadió una disolución de yoduro (242 mg; 0.96 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Después de calentar hasta ta, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con lentitud con una disolución acuosa al 10% de NH_4Cl y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron en vacío. El residuo (aceite pardo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm , 24 g, gradiente: de 100% de DCM a 95% DCM, EtOAc al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 279 mg (49%, aceite incoloro que cristalizó) de compuesto intermedio 77.



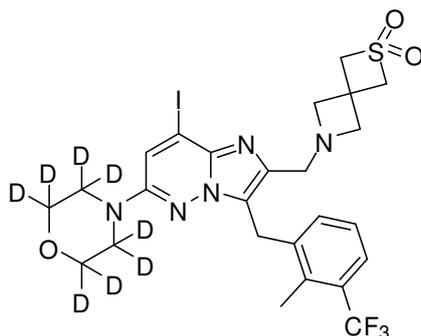
Preparación del compuesto intermedio 78:

15 A una disolución de compuesto intermedio 77 (279 mg; 0.43 mmol) en THF (4.30 mL) se añadió HCl (3M en agua) (284 μ L; 0.85 mmol). La disolución se agitó durante 3 horas y luego se enfrió a 0°C y se neutralizó lentamente con K_2CO_3 sólido. La mezcla se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron en vacío para dar 233 mg (cuant.- sólido blancuzco) de compuesto intermedio 78. El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.



Preparación del compuesto intermedio 79:

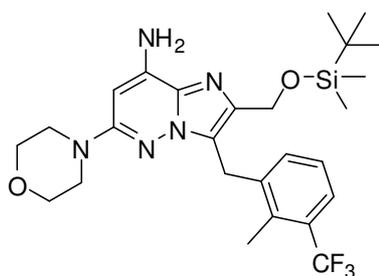
20 A una suspensión de compuesto intermedio 78 (233 mg; 0.43 mmol) en DCM (8 mL) se añadió óxido de manganeso (375 mg; 4.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 horas y se filtró sobre una almohadilla de Celite®. La Celite® se aclaró con DCM y el filtrado se evaporó en vacío para dar 202 mg (87%, sólido gris) de compuesto intermedio 79. El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.



Preparación del compuesto intermedio 80:

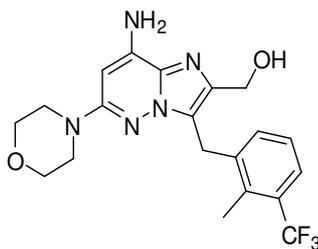
El compuesto intermedio 80 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16, utilizando el compuesto intermedio 79 y 2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano (47%) como materiales de partida.

5 Ejemplo A23



Preparación del compuesto intermedio 81:

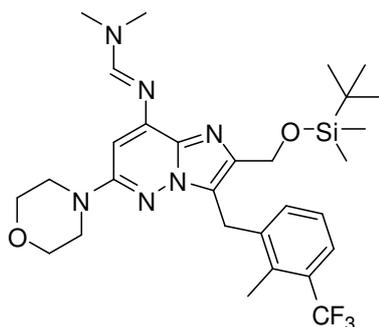
10 Bajo nitrógeno, hidrocloreto de acetamida (87.7 mg; 9.28 mmol) se añadió a un matraz cargado con yoduro de cobre (147 mg; 0.77 mmol), L-prolina (178 mg; 1.55 mmol), compuesto intermedio 7 (5 g; 7.73 mmol) y Cs_2CO_3 (7.56 g; 23.2 mmol) en DMF (40 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró, después se solubilizó en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo (4.2 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 μm ; 450 g; fase móvil: 60% de heptano, 5% de MeOH (+ NH_4OH al 10%), 35% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2.2 g (53%) de compuesto intermedio 81.



Preparación del compuesto intermedio 81a:

15 Fluoruro de tetrabutilamonio (2.99 mL; 2.99 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 81 (1.6 g; 2.99 mmol) en THF (26.67 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 μm , 200 g, gradiente de 97% de DCM a 3% de CH_3OH NH_4OH al 0.1% a 95% de DCM 5% de CH_3OH NH_4OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.537 g (43%) de compuesto intermedio 81a. P.F.: 241°C (DSC).

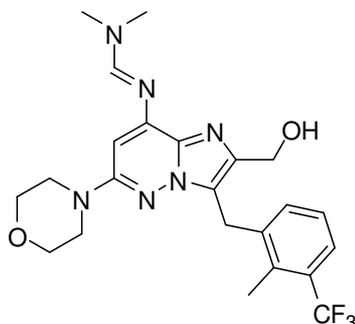
20



Preparación del compuesto intermedio 82:

Una mezcla de compuesto intermedio 81 (2.9 g; 5.41 mmol) y N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (2.16 mL; 16.24 mmol) en tolueno (75 mL) se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar 3.3 g de compuesto intermedio 82. Este compuesto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

5



Preparación del compuesto intermedio 83:

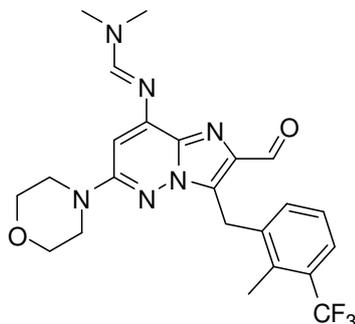
THAF (5.58 mL; 5.58 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 82 (3.3 g; 5.58 mmol) en THF (50 mL) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. La disolución se vertió en agua helada, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó en vacío para dar 2.35 g (88%) de compuesto intermedio 83.

10

Vía alternativa:

Una mezcla de compuesto intermedio 81a (2.4 g; 5.69 mmol) y N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (2.27 mL; 17.09 mmol) en tolueno (70 mL) se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE y EtOH (50/50). El precipitado se separó por filtración y se secó en vacío para dar 1.1 g (41%) de compuesto intermedio 83.

15

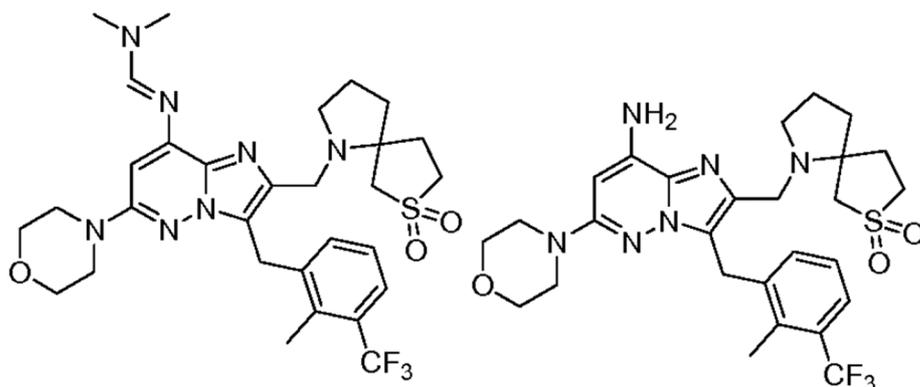


Preparación del compuesto intermedio 84:

Una mezcla de compuesto intermedio 83 (1.1 g; 2.31 mmol) y óxido de manganeso (1.41 g; 16.16 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó en DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite®. Celite® se lavó con DCM y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.2 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó en vacío para dar 0.785 g (72%) de compuesto intermedio 84.

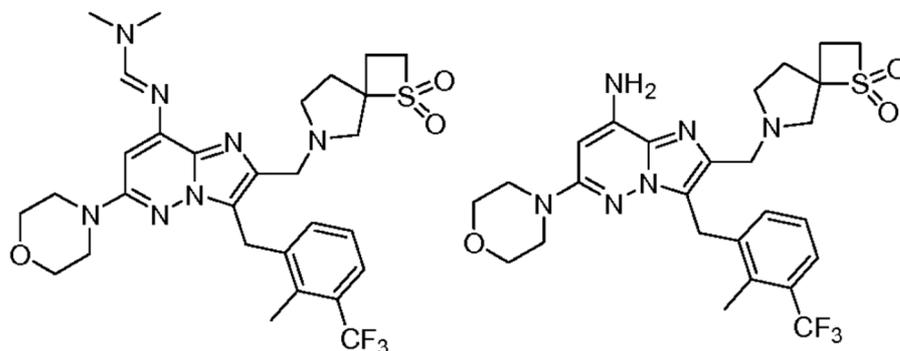
20

Preparación del compuesto intermedio 85 y el compuesto 31:

**compuesto intermedio 85****compuesto 31**

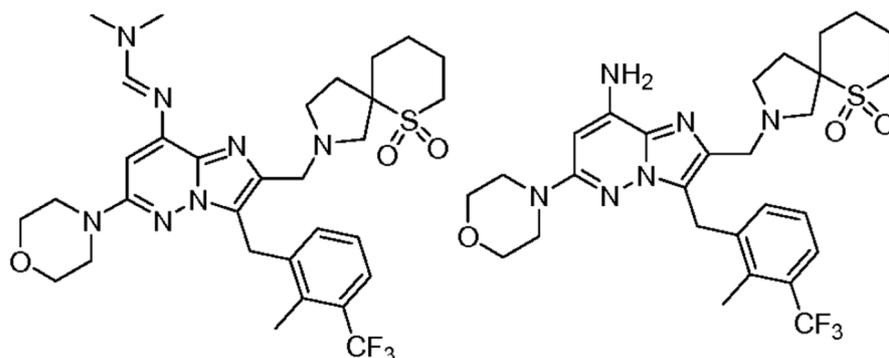
7,7-Dióxido de 6-tia-1-azaespiro[4.4]nonano (112 mg; 0.53 mmol) y ácido acético (615 μ L; 10.74 mmol) se añadieron a una disolución de compuesto intermedio 84 (250 mg; 0.53 mmol) en MeOH (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (33 mg; 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se separó por filtración y el disolvente se evaporó en vacío. El residuo (300 mg) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$, 20-45 μ m; 24 g; gradiente de 98% de DCM a 2% de MeOH, NH_4OH al 0.1% a 90% de DCM, 10% de MeOH, NH_4OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 280 mg de una mezcla de compuesto intermedio 85 y compuesto 31. La mezcla se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

Preparación del compuesto intermedio 86 y el compuesto 32:

**compuesto intermedio 86****compuesto 32**

Una mezcla de compuesto intermedio 86 y compuesto 32 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 85, utilizando el compuesto intermedio 84 e hidrocloreuro de 1,1-dióxido de 1-tia-6-azaespiro[3.4]octano como materiales de partida. La mezcla se utilizó para la siguiente etapa.

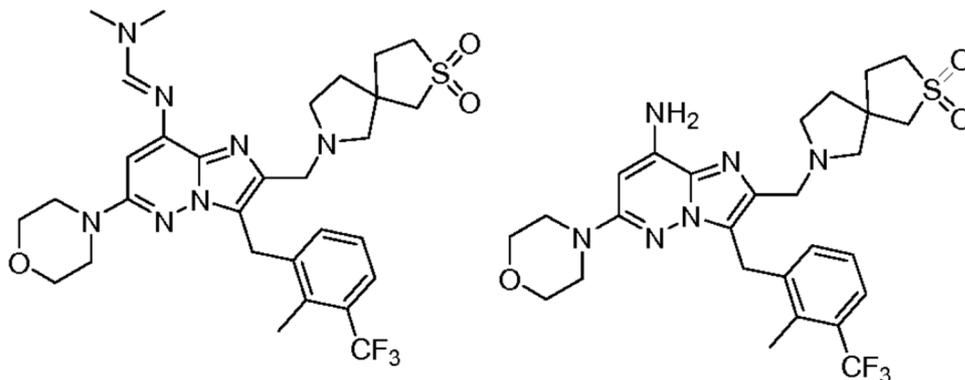
Preparación del compuesto intermedio 87 y el compuesto 33:



compuesto intermedio 87**compuesto 33**

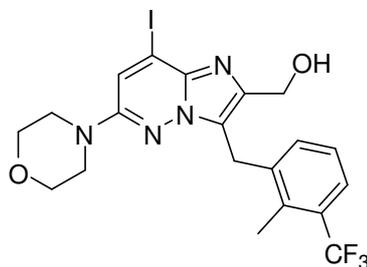
5 Una mezcla de compuesto intermedio 87 y compuesto 33 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 85, utilizando el compuesto intermedio 84 e hidrocloreto de 6,6-dióxido de 6-tia-2-azaespiro[4.5]decano como materiales de partida. La mezcla se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

Preparación del compuesto intermedio 88 y el compuesto 34:

**compuesto intermedio 88****compuesto 34**

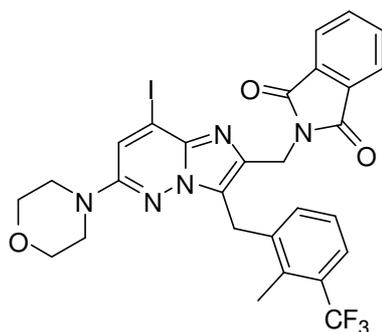
10 Una mezcla de compuesto intermedio 88 y compuesto 34 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 85, utilizando el compuesto intermedio 84 e hidrocloreto de 2,2-dióxido de 2-tia-7-azaespiro[4.4]nonano como materiales de partida. La mezcla se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A24



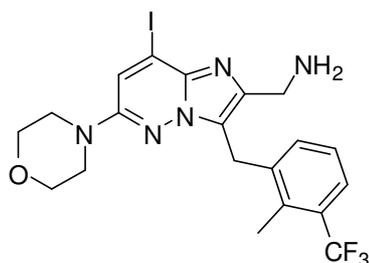
Preparación del compuesto intermedio 90:

15 Fluoruro de tetrabutilamonio (2.3 mL; 2.3 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 7 (1.5 g; 2.3 mmol) en THF (23 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se recogió con MeOH y el precipitado se filtró y secó para dar 0.63 g (51%) de compuesto intermedio 90. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; gradiente de 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH. a 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que
20 contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, proporcionando 0.54 g (43%) adicionales de compuesto intermedio 90.



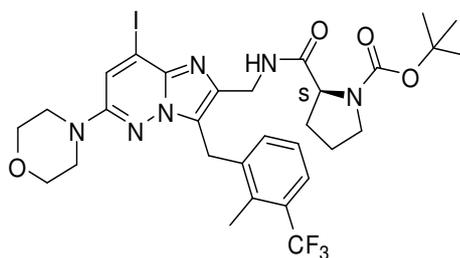
Preparación del compuesto intermedio 91:

- 5 Azodicarboxilato de di-terc.-butilo (0.454 g; 1.97 mmol) se añadió en porciones a una disolución de compuesto intermedio 90 (0.7 g; 1.32 mmol), ftalimida (0.23 g; 1.58 mmol) y trifenilfosfina (0.52 g; 1.97 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 . La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió con Et_2O , se filtró y se secó para proporcionar 0.83 mg de compuesto intermedio 91.



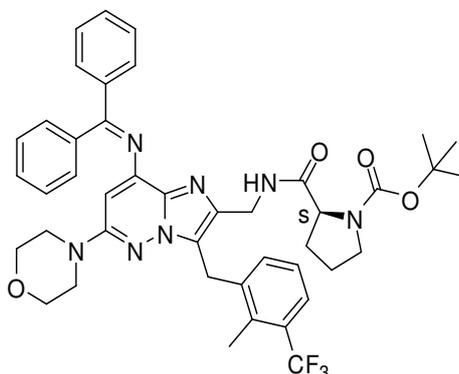
Preparación del compuesto intermedio 92:

- 10 Hidrazina monohidrato (0.17 mL; 2.84 mmol) se añadió a una suspensión de compuesto intermedio 91 (0.51 g; 0.78 mmol) en EtOH (11 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a $80^\circ C$ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadió DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El producto insoluble se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó para dar 0.25 g (61%) de compuesto intermedio 92.



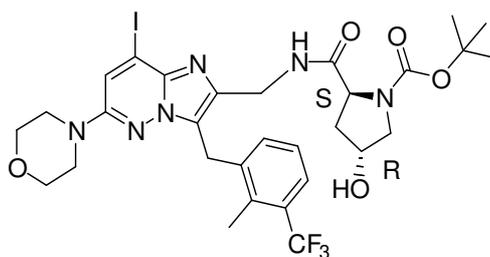
Preparación del compuesto intermedio 93:

- 15 1-hidroxibenzotriazol (114 mg; 0.85 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (162 mg; 0.85 mmol) se añadieron a una disolución de compuesto intermedio 92 (500 mg; 0.71 mmol), Boc-L-prolina (152 mg; 0.71 mmol) y trietilamina (342 μL ; 2.47 mmol) en DCM (3.38 mL) y THF (3.38 mL) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de $NaHCO_3$ y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda irregular 150 g, gradiente de NH_4OH al 0.1%, 9% de DCM, 1% de MeOH a NH_4OH al 0.2%, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 428 mg (73%; espuma blanca) de compuesto intermedio 93.



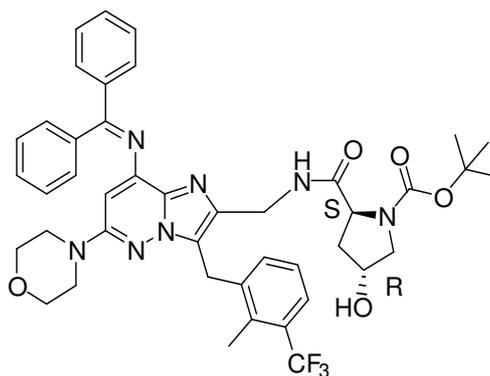
Preparación del compuesto intermedio 95:

- 5 En un tubo sellado, compuesto intermedio 93 (0.261 g; 0.36 mmol), benzofenona-imina (90 μ L; 0.54 mmol), Cs_2CO_3 (0.35 g; 1.08 mmol), 2-2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (22 mg; 0.04 mmol) y acetato de paladio(II) (8 mg; 0.04 mmol) en 1,4-dioxano (5.5 mL) se calentaron a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con una reacción de ensayo realizada en 50 mg de compuesto intermedio 93 y se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, gradiente de 99% de DCM a 1% de MeOH, NH_4OH al 0.1% a 97% de DCM, 3% de MeOH, NH_4OH al 0.3%). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y el disolvente se evaporó para proporcionar 307 mg (92% de rendimiento combinado) de compuesto intermedio 95.



- 10 Preparación del compuesto intermedio 96:

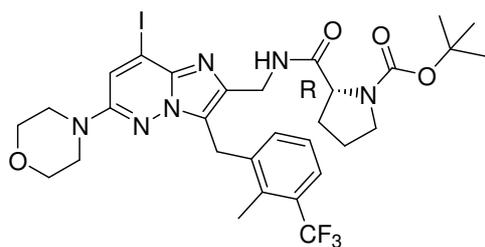
El compuesto intermedio 96 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 93, utilizando el compuesto intermedio 92 y Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina como materiales de partida (64%).



- 15 Preparación del compuesto intermedio 97:

El compuesto intermedio 97 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 95, utilizando el compuesto intermedio 96 como material de partida (63%).

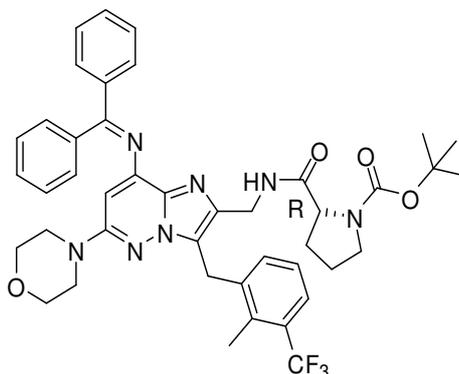
Preparación del compuesto intermedio 98:



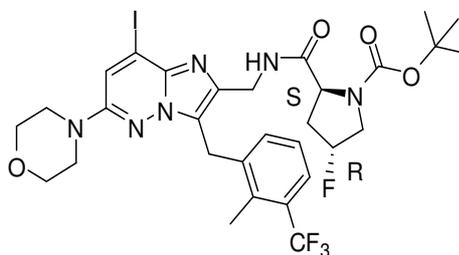
El compuesto intermedio 98 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 93, utilizando el compuesto intermedio 92 y Boc-D-prolina como materiales de partida (230 mg, 86%, espuma amarilla).

5

Preparación del compuesto intermedio 99:

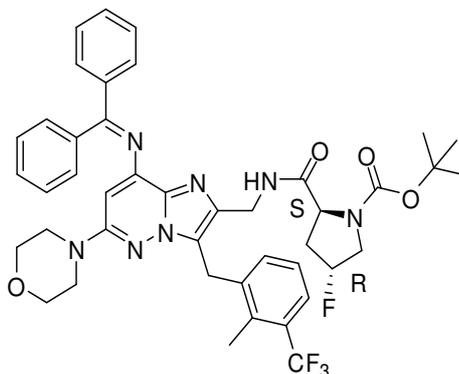


El compuesto intermedio 99 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 95, utilizando el compuesto intermedio 98 como material de partida (242 mg; 81%).



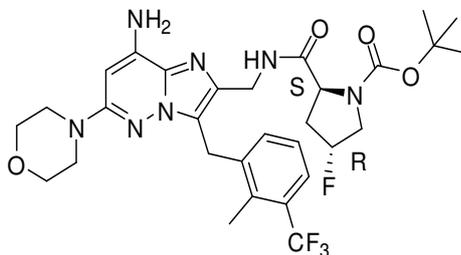
Preparación del compuesto intermedio 100:

10 El compuesto intermedio 100 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 93, utilizando el compuesto intermedio 92 y éster 4-fluoro-, 1-(1,1-dimetiletilico) de ácido (2*S*,4*R*)-1,2-pirolidinadicarboxílico como material de partida (550 mg, 85%, espuma amarilla).



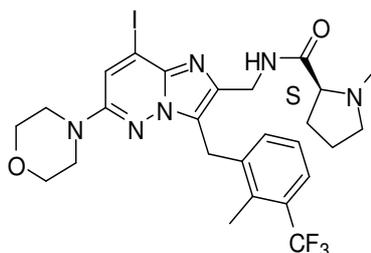
Preparación del compuesto intermedio 101:

El compuesto intermedio 101 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 95, utilizando el compuesto intermedio 100 y benzofenona-imina como material de partida (450 mg, 66%).



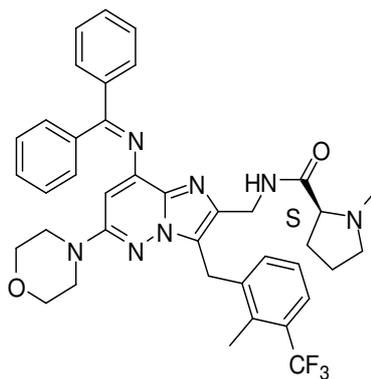
Preparación del compuesto intermedio 102:

- 5 En un matraz de fondo redondo, compuesto intermedio 101 (0.45 g; 0.49 mmol) se diluyó en THF (22 mL) y DCM (22 mL). Después, a temperatura ambiente, se añadió HCl (1M en agua) (9.8 mL; 9.88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 70°C. Se añadió HCl adicional (1M en agua) (9.8 mL; 9.88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una disolución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar 188 mg (52%) de compuesto intermedio 102. El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa de reacción.
- 10



Preparación del compuesto intermedio 103:

- 15 El compuesto intermedio 103 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 93, utilizando el compuesto intermedio 92 y *N*-metil-L-prolina como materiales de partida (1.14 g, 45%, sólido amarillo). P.F.: 193°C (Kofler).



Preparación del compuesto intermedio 104:

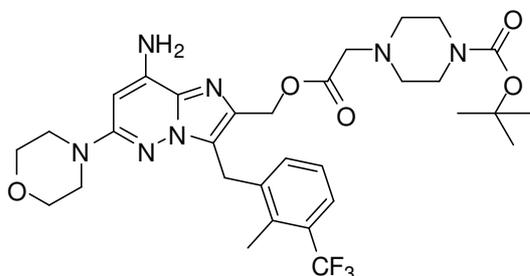
- 20 En un tubo sellado, una mezcla de compuesto intermedio 103 (1.14 g; 1.77 mmol), benzofenona-imina (447 µL; 2.66 mmol), Cs₂CO₃ (1.73 g; 5.32 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (111 mg; 0.18 mmol) y acetato de paladio(II) (40 mg; 0.18 mmol) en 1,4-dioxano (27 mL) se calentaron a 100°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se repartió entre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2.0 g, aceite amarillo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g; gradiente: de 99% de DCM a 1% de MeOH, NH₄OH al 0.1% a 95% de DCM, 5% de MeOH, NH₄OH al 0.5%). Se lavó todo. El compuesto se purificó de nuevo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g, gradiente: de 100% de DCM a 98% DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones de compuesto intermedio 104:
- 25

- 670 mg (38%; 70% de pureza evaluada mediante LCMS, aceite amarillo).

- 420 mg (34%, aceite amarillo).

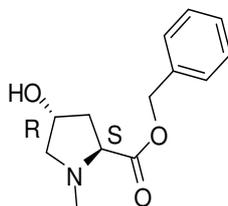
Ejemplo A25

Preparación del compuesto intermedio 105:



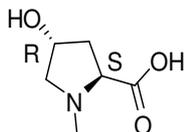
- 5 Bajo N₂ a temperatura ambiente, 4-dimetilaminopiridina (10 mg; 0.08 mmol), hexafluorofosfato de 1 [bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (1.35 g; 3.6 mmol) y diisopropiletilamina (1.3 mL; 7.1 mmol) se añadieron a una disolución de ácido 4-Boc-1-piperazinoacético (0.35 g; 1.4 mmol) en DMF (18 mL). Después de 10 minutos, se añadió compuesto intermedio 81a (0.6 g; 1.4 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La disolución se vertió en agua enfriada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se lavó con agua, se secó con MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se mezcló con otro producto bruto que procedía de una reacción realizada en 200 mg de compuesto intermedio 81a. Después se realizó una purificación a través de cromatografía en gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm, Fase móvil: 96% de DCM, 4% de MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y el disolvente se evaporó para proporcionar 440 mg de compuesto intermedio 105 (36%).

15 Ejemplo A26



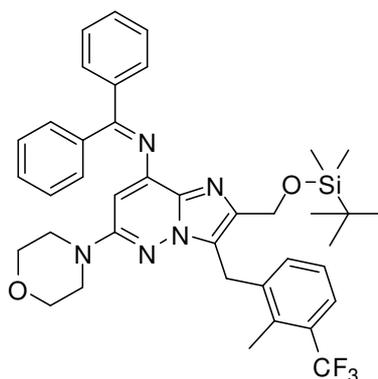
Preparación del compuesto intermedio 107:

- 20 Hidrocloruro de (2S, 4R)-bencil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (2 g; 7.76 mmol) se disolvió en MeOH (31 mL) y luego se añadió, mientras se agitaba, formaldehído (37% en agua) (15.1 mL; 202 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (1.02 g; 26.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y luego se evaporó a sequedad en vacío. El residuo (1.5 g, aceite incoloro) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: de 100% de DCM a 1% de NH₄OH, 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 192 mg (11%, aceite incoloro) de compuesto intermedio 107.



- 25 Preparación del compuesto intermedio 108: Compuesto intermedio 107 (0.19 g; 0.81 mmol) se disolvió en MeOH (3.9 mL) bajo N₂. Se añadió Pd/C (al 10%) (8.6 mg; 0.008 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de celite® que se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó para dar 104 mg (89%) de compuesto intermedio 108.

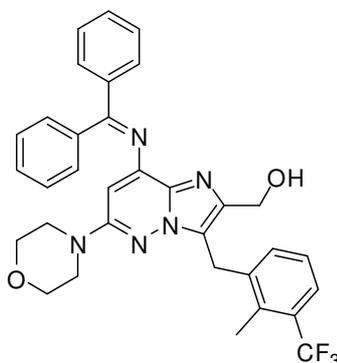
Ejemplo A27



Preparación del compuesto intermedio 109:

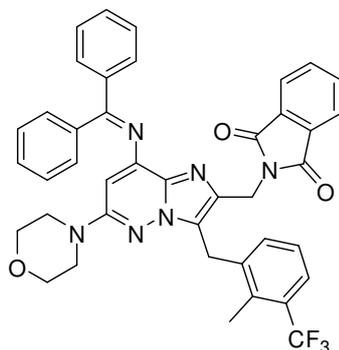
La reacción se realizó dos veces a partir de respectivamente (8 g; 12.37 mmol) y (10 g; 5.65 mmol) de compuesto intermedio 7:

- 5 En un recipiente sellado con buena agitación se burbujeó N_2 en una mezcla de compuesto intermedio 7 (10 g; 15.47 mmol) y benzofenona-imina (3.89 mL; 23.2 mmol) en 1,4-dioxano (81 mL). Después se añadió Cs_2CO_3 (15.12 g; 46.4 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N_2 . Finalmente, se añadieron bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo rac (481.5 mg; 0.77 mmol) y acetato de paladio(II) (173.6 mg; 0.77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $100^\circ C$ durante 18 h. Las mezclas de reacción que procedían de las 2 reacciones se reunieron para el tratamiento y se repartieron entre agua y EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (29.6 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 450 g; gradiente: de 100% de heptano a 80% de heptano, 20% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 2 tandas de compuesto intermedio 109, respectivamente 16.7 g (85%) y 3.6 g (18%). Las 2 tandas se utilizaron directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional alguna.



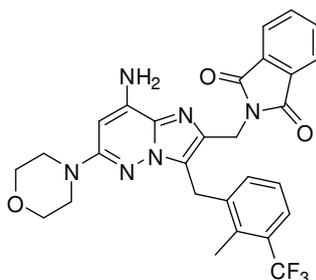
Preparación del compuesto intermedio 110:

- 15 TBAF (8.28 mL; 8.28 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 109 (5.8 g; 8.29 mmol) en THF (70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en diisopropiletiléter. El precipitado se filtró y se secó en vacío para proporcionar 2.7 g (55%) de compuesto intermedio 110. El filtrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 80 g; gradiente de 100% de DCM a 90% DCM, 10% de MeOH, NH_4OH al 0.1 %). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad, para dar 0.4 g (8%) adicionales de compuesto intermedio 110.
- 20



Preparación del compuesto intermedio 111:

- 5 Azodicarboxilato de di-terc.-butilo (337 mg; 1.46 mmol) se añadió en porciones a una disolución de compuesto intermedio 111 (571 mg; 0.98 mmol), ftalimida (172 mg; 1.17 mmol), PPh_3 (384 mg; 1.463 mmol) en Me-THF (15 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 . Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 50 g; gradiente: de 100% de DCM a 95% de DCM, 5% de MeOH, NH_4OH al 0.5%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad, para dar 800 mg (cuant.) de compuesto intermedio 111. El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa de reacción.

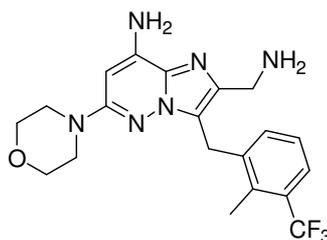


10 Preparación del compuesto intermedio 113:

- 15 En tubo sellado, hidrocloreto de acetamidina (86 mg; 0.91 mmol) se añadió bajo N_2 a una mezcla de yoduro de cobre(I) (14 mg; 0.08 mmol), L-prolina (17 mg; 0.15 mmol), compuesto intermedio 91 (0.5 g; 0.76 mmol) y Cs_2CO_3 (0.74 g; 2.27 mmol) en DMF (2.9 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró, después se solubilizó en EtOAc y se lavó cinco veces con salmuera. Se secó la fase orgánica y se evaporó. El residuo (sólido beige) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH; 30 μm ; 24 g; fase móvil: de 99% de DCM 1% de MeOH, NH_4OH al 0.1% a 96% de DCM, 4% de MeOH, NH_4OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 76 mg (18%, sólido blanco) de compuesto intermedio 113.

Vía alternativa:

- 20 Azodicarboxilato de di-terc.-butilo (446 mg; 1.94 mmol) se añadió en porciones a una disolución de compuesto intermedio 81a (371 mg; 0.88 mmol), ftalimida (155 mg; 1.06 mmol), PPh_3 (508 mg; 1.94 mmol) en DMF (12 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se reunió con una tanda que procedía de una reacción realizada en 50 mg de compuesto intermedio 81a para el tratamiento. Se añadieron agua y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 veces), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1.95 g, aceite pardo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH desnuda irregular 150 g; fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH, NH_4OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 137 mg (25%, espuma amarilla) de compuesto intermedio 113.

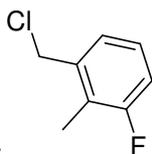


Preparación del compuesto intermedio 114:

5 Hidrazina monohidrato (55 μ L; 0.90 mmol) se añadió a una suspensión de compuesto intermedio 113 (135 mg; 0.25 mmol) en EtOH (3.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadió DCM y la mezcla se agitó durante 10 min. El producto insoluble se filtró y se lavó con DCM/MeOH (90/10) (3 veces). El filtrado se evaporó. El residuo (93 mg, sólido pardo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda esférica 5 μ m 150x30.0 mm; gradiente: de 98% de DCM, 2% de MeOH, NH₄OH al 0.2 % a 87% de DCM, 13% de MeOH, NH₄OH al 1.3%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 23 mg (22%) de compuesto intermedio 114. P.F.: 191°C (Kofler).

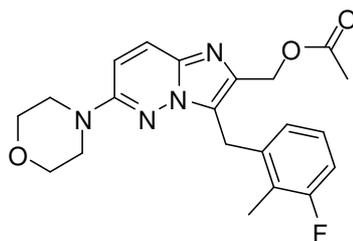
10 Vía alternativa: Hidrazina monohidrato (0.93 mL; 9.75 mmol) se añadió a una suspensión de compuesto intermedio 111 (697 mg; 0.98 mmol) en EtOH (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con acetonitrilo y el precipitado se filtró, se lavó con dietiléter y se secó para dar 210 mg (51%) de compuesto intermedio 114.

Ejemplo A28



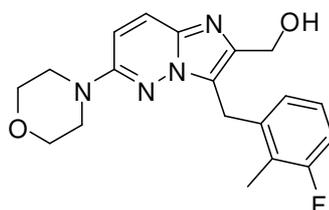
15 Preparación del intermedio 115:

Cloruro de litio (1.25 g; 29.55 mmol) se añadió a una disolución de bromuro de 3-fluoro-2-metilbencilo (1 g; 4.93 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se vertió en agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 762 mg (97%) de compuesto intermedio 115.



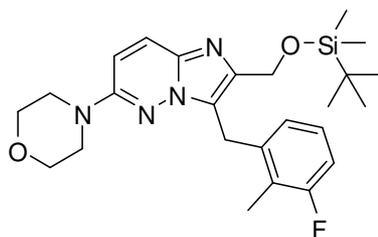
20 Preparación del compuesto intermedio 116:

25 En un tubo sellado, una mezcla de compuesto intermedio 3 (300 mg; 1.09 mmol), compuesto intermedio 115 (206 mg; 1.30 mmol) y K₂CO₃ (225 mg; 1.63 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se burbujeó con N₂ durante 15 min. Después se añadieron PPh₃ (57 mg; 0.22 mmol) y acetato de paladio(II) (Aldrich, 98%) (27 mg; 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 543 mg de mezcla de compuesto intermedio 116 y compuesto intermedio 117. La mezcla de los dos productos se utilizó sin purificación en la siguiente etapa de reacción.



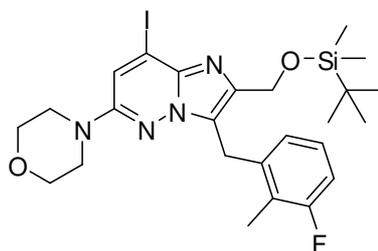
Preparación del compuesto intermedio 117:

- 5 Hidróxido de litio monohidrato (228 mg; 5.43 mmol) (227 mg; 5.43 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 116 (mezclado con 50% de compuesto intermedio 117) (432 mg; 1.09 mmol) en agua (1.3 mL) y MeOH (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. A la mezcla se añadió agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua (dos veces) y se disolvió en DCM/MeOH. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 24 g; gradiente: de NH₄OH al 0.3%, 3% de MeOH, 97% de DCM a NH₄OH al 0.6%, 6% de MeOH, 94% de DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (320 mg; 83%) se recogió con dietiléter. El precipitado se filtró y se secó para dar 305 mg (79%) de compuesto intermedio 117. P.F.: 184°C (Kofler).



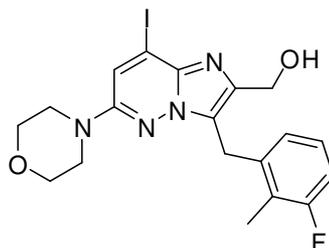
- 10 Preparación del compuesto intermedio 118:

- 15 Cloruro de terc.-butildimetilsililo (4.4 g; 29.18 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 117 (5.2 g; 14.59 mmol), imidazol (4 g; 58.36 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc/dietiléter. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: de 100% de DCM a NH₄OH al 0.3%, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (7 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: de 100% de DCM a 7% de MeOH, 93% de DCM). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron, para dar 5.55 g (81%) de compuesto intermedio 118.



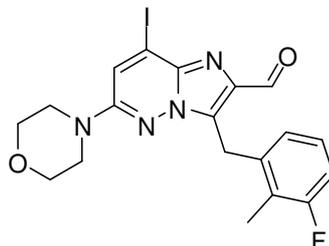
- Preparación del compuesto intermedio 119:

- 20 *n*-butil-litio (18.5 mL; 29.67 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de diisopropil-amina (4 mL; 28.52 mmol) en Me-THF (54 mL) a -78°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78°C. Después se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 118 (5.37 g; 11.41 mmol) en Me-THF (18 mL) (15 min) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (3.18 g; 12.55 mmol) en Me-THF (18 mL) a -70°C (15 min). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y se vertió en una mezcla de una disolución acuosa al 10% de NH₄Cl. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Después, la capa orgánica se decantó, se lavó con una disolución saturada de tiosulfato de sodio, agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 80 g; gradiente: de 15% de EtOAc, 85% de heptano a 40% de EtOAc, 60% de heptano). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron, para dar 2.46 g (36%) de compuesto intermedio 119.



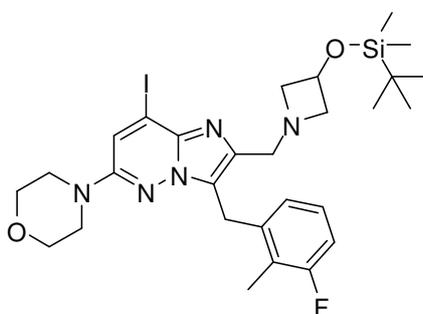
- 30 Preparación del compuesto intermedio 120:

El compuesto intermedio 120 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 110, utilizando el compuesto intermedio 119 como material de partida (1.27 g, 64%). La reacción se realizó en Me-THF.



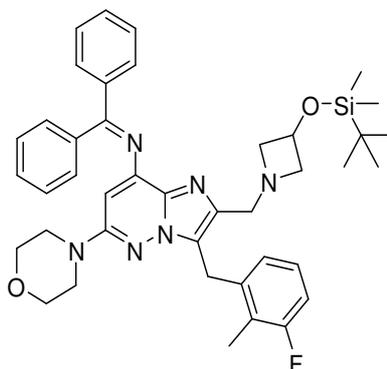
Preparación del compuesto intermedio 121:

- 5 El compuesto intermedio 121 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 84, utilizando el compuesto intermedio 120 como material de partida (1.15 g, cuant.). La mezcla de reacción se realizó en 1,4-dioxano.



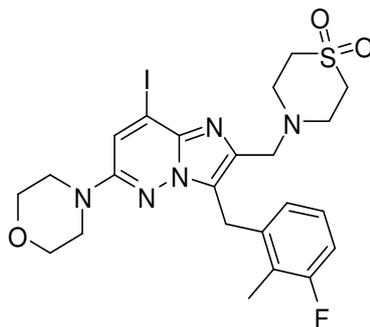
Preparación del compuesto intermedio 122:

- 10 Una mezcla de compuesto intermedio 121 (300 mg; 0.63 mmol), 3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-azetidina (234 mg; 1.25 mmol) en MeOH (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (397 mg; 1.87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua, se basificó con sólido de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 24g; fase móvil: gradiente de 1% de MeOH, 30% de EtOAc, 70% de heptano a 1% de MeOH, 60% de EtOAc, 40% de heptano). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron, para dar 263 mg (65%) de compuesto intermedio 122.



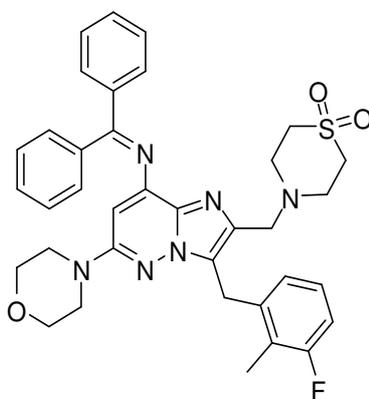
Preparación del compuesto intermedio 123:

El compuesto intermedio 123 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 95, utilizando 122 y benzofenona-imina como materiales de partida (231 mg, 81%).



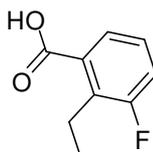
Preparación del compuesto intermedio 124:

El compuesto intermedio 124 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 122, utilizando el compuesto intermedio 121 y 1,1-dióxido-tiomorfolina como material de partida (364 mg, 87%).



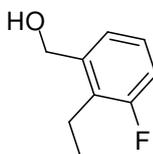
5 Preparación del compuesto intermedio 125:

El compuesto intermedio 125 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 95, utilizando 124 y benzofenona-imina como material de partida (375 mg, 95%).



Preparación del compuesto intermedio 126:

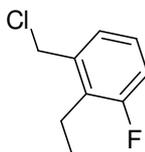
10 N-butil-litio (188.4 mL; 471.05 mmol) se añadió a una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (79.5 mL; 471.05 mmol) en THF (600 mL) a -20°C. Ácido 3-fluorobenzoico (30 g; 214.11 mmol) en THF (150 mL) se añadió gota a gota a -50°C y la mezcla se agitó durante 4 h a -50°C. Después se añadió yodoetano (68.8 mL; 856.46 mmol) a -50°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (300 ml). Las capas acuosas se lavaron con MTBE (400 mL) y se acidificaron con una disolución acuosa 4M de HCl a pH 2. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2x400 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea (eluyente: de 100% de éter de petróleo de 80% de éter de petróleo, 20% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 19 g (53%) de compuesto intermedio 126.



Preparación del compuesto intermedio 127:

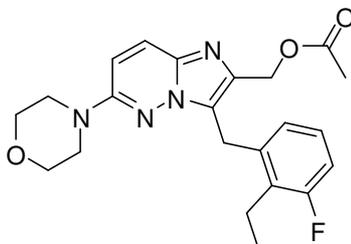
ES 2 760 507 T3

5 Se disolvió el intermedio 126 (19.62 g; 116.67 mmol) en THF (200 mL). Complejo de borano y tetrahidrofurano (1M en THF) (233.3 mL; 233.34 mmol) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3x400 mL). La mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se evaporó en vacío para dar 17.9 g (100%) de compuesto intermedio 127.



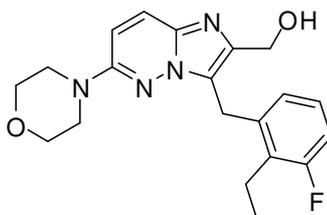
Preparación del compuesto intermedio 128:

10 Cloruro de tionilo (12.6 mL; 174.15 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 127 (17.9 g; 116.10 mmol) en DCM (335 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Max-RP; 250*50 mm*10 µm; eluyente: ACN/H₂O de 40% a 80%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se liofilizó para dar 6.7 g (32%) de compuesto intermedio 128.



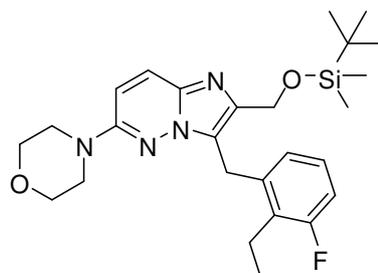
Preparación del compuesto intermedio 129:

15 El compuesto intermedio 129 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 116, utilizando el compuesto intermedio 3 y compuesto intermedio 128 como materiales de partida (10.9 g). Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.



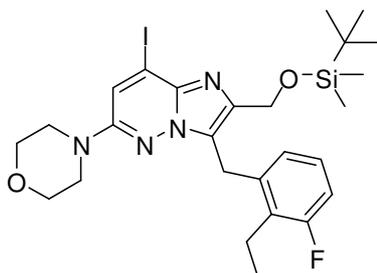
Preparación del compuesto intermedio 130:

El compuesto intermedio 130 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 117, utilizando el compuesto intermedio 129 como material de partida (6.04 g, 90%). P.F.: 170°C (Kofler).



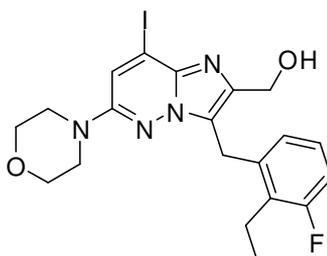
20 Preparación del compuesto intermedio 131:

El compuesto intermedio 131 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 118, utilizando el compuesto intermedio 130 como material de partida (6.6 g, 86%).



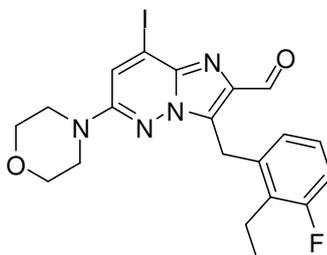
Preparación del compuesto intermedio 132:

El compuesto intermedio 132 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 119, utilizando el compuesto intermedio 131 como material de partida (4.1 g, 51%).



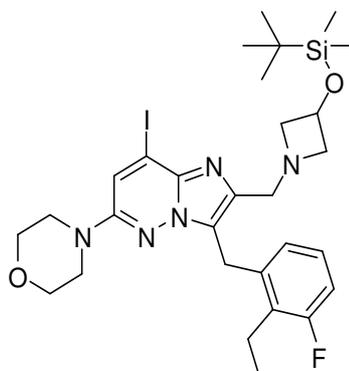
Preparación del compuesto intermedio 133:

- 5 El compuesto intermedio 133 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 110, utilizando el compuesto intermedio 132 como material de partida (2.39 g, 79%). P.F.: 198°C (K). La mezcla de reacción se realizó en Me-THF.



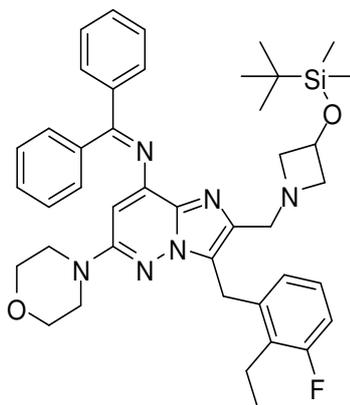
Preparación del compuesto intermedio 134:

- 10 El compuesto intermedio 134 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 84, utilizando el compuesto intermedio 133 como material de partida (1.97 g, 88%). P.F.: 151°C (K). La mezcla de reacción se realizó en 1,4-dioxano.



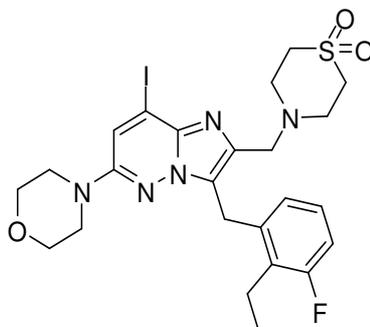
Preparación del compuesto intermedio 135:

- 15 El compuesto intermedio 135 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 122, utilizando el compuesto intermedio 134 y 3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-azetidina como materiales de partida (526 mg, 79%).



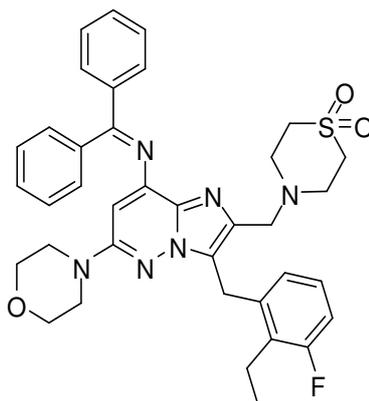
Preparación del compuesto intermedio 136:

El compuesto intermedio 136 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 95, utilizando compuesto intermedio 135 y benzofenona-imina como materiales de partida (438 mg, 77%).



5 Preparación del compuesto intermedio 137:

El compuesto intermedio 137 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 122, utilizando el compuesto intermedio 134 y tiomorfolina 1,1-dióxido como materiales de partida (600 mg, 99%).

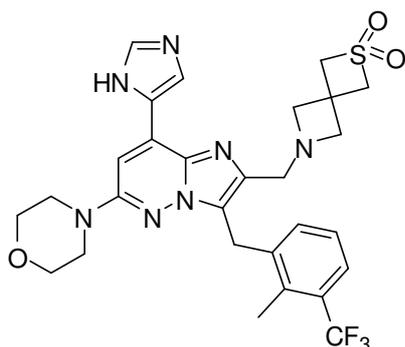


Preparación del compuesto intermedio 138:

10 El compuesto intermedio 138 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 95, utilizando compuesto intermedio 137 y benzofenona-imina como material de partida (358 mg, 55%).

B. Preparación de los compuestos finales

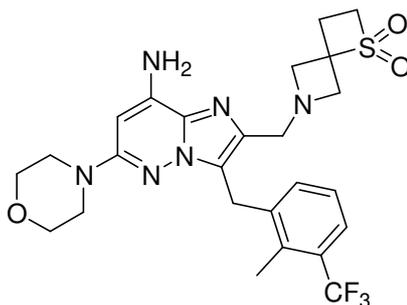
Ejemplo B1



Preparación del compuesto 1:

Ácido trifluoroacético (0.206 mL; 2.69 mmol) se añadió gota a gota a 5°C a una suspensión de compuesto intermedio 14 (0.106 g; 0.14 mmol) en dioxano (2.3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante toda la noche. Se añadió ácido trifluoroacético (0.206 mL; 2.69 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se añadieron una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (0.46 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, gradiente de 97% de DCM 3% de CH₃OH NH₄OH al 0.3% a 85% de DCM 15% de CH₃OH NH₄OH al 1.5%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron a sequedad y se recristalizaron con ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.024 g (15%) de compuesto 1..P.F.: 217°C (Kofler).

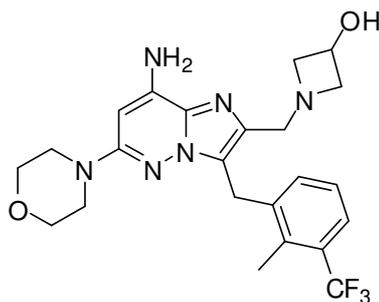
Ejemplo B2



.0.8 HCOOH

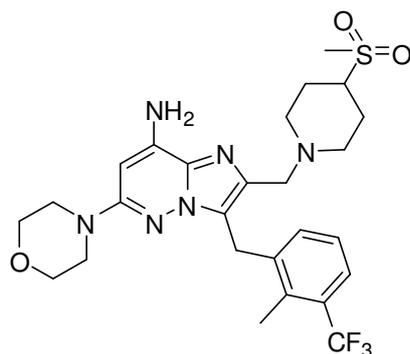
Preparación del compuesto intermedio 2:

Bajo nitrógeno, hidrocloreto de acetamida (0.047g; 0.50 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 16 (0.27 g; 0.42 mmol), L-prolina (0.010 g; 0.083 mmol), carbonato de cesio (0.41 g; 1.25 mmol) y yoduro de cobre (0.008 g; 0.042 mmol) en DMF (1.6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se concentró y se solubilizó en EtOAc. El residuo se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.31 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 12 g, gradiente de 99% de DCM a 1% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 98% de DCM 2% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron hasta sequedad. La mezcla resultante (0.1 g) se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18 5µm 30*150mm, Fase móvil: Gradiente de 75% de HCOONH₄ al 0.5% PH=4.5, 25% ACN a 35% HCOONH₄ al 0.5% PH=4.5, 65% ACN). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron. El residuo resultante se recogió con DCM/MeOH y se concentró para proporcionar 0.049 g de compuesto 2 (.0.8 HCOOH; formiato). P.F.: 180°C (Kofler).



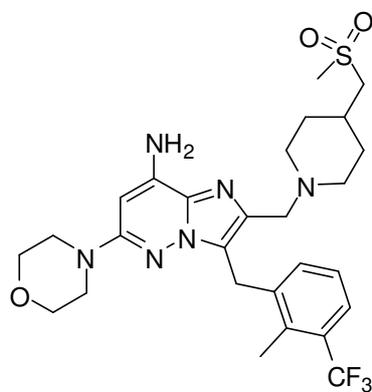
Preparación del compuesto intermedio 3:

Compuesto 3 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 17 como material de partida (9 %).



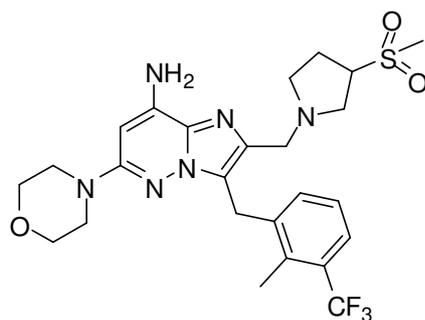
Preparación del compuesto 4:

Compuesto 4 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 18 como material de partida (31 %). P.F.: 188°C (Kofler).



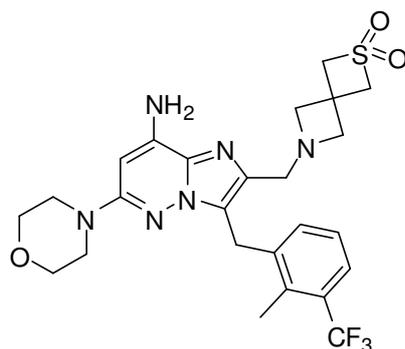
Preparación del compuesto 5:

- 5 Compuesto 5 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 19 como material de partida (15 %).



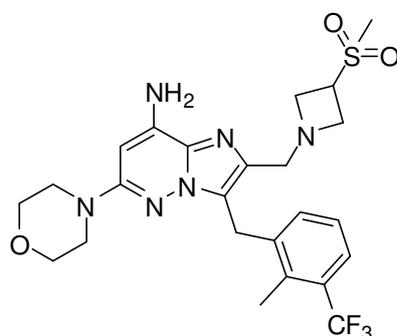
Preparación del compuesto 6:

Compuesto 6 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 20 como material de partida (14 %). P.F.: 159°C (Kofler).



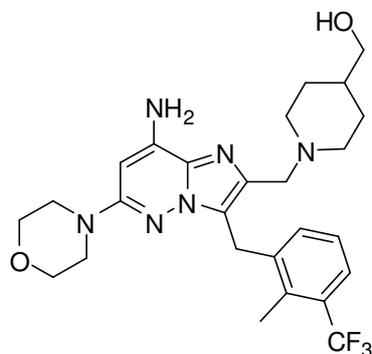
Preparación del compuesto 7:

Compuesto 7 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 21 como material de partida (42 %). P.F.: goma entre 110-113°C (Kofler).



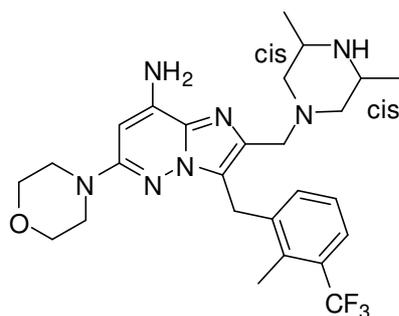
Preparación del compuesto 8:

- 5 Compuesto 8 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 22 como material de partida (30 %). P.F.: 210°C (Köfler).



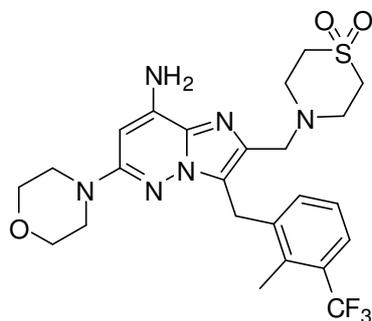
Preparación del compuesto 9:

Compuesto 9 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 23 como material de partida (21 %). P.F.: 215°C (Kofler).



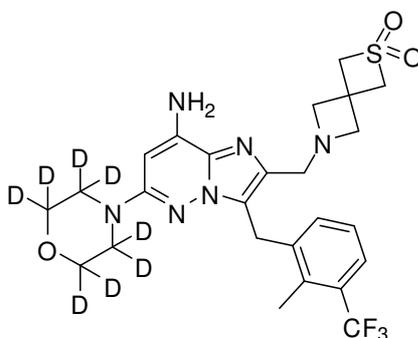
- 10 Preparación del compuesto 10:

Compuesto 10 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 24 como material de partida (38%). P.F.: goma entre 92-97°C (Kofler).



Preparación del compuesto 11:

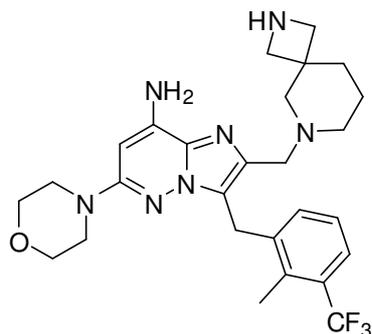
- 5 El compuesto intermedio 11 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 2, utilizando el compuesto intermedio 25 y tiomorfolina-1,1-dióxido como materiales de partida (17%). P.F.: 214°C (Kofler).



Preparación del compuesto 30:

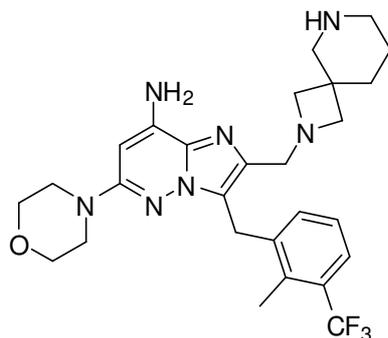
- 10 Compuesto 30 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 2, utilizando el compuesto intermedio 80 como material de partida. El producto se solubilizó en ACN (2 mL), se añadió agua (8 mL) a la disolución y el producto se liofilizó para proporcionar 20 mg (25%, sólido blanco esponjoso) de compuesto 30. P.F.: 207°C (DSC).

Ejemplo B3



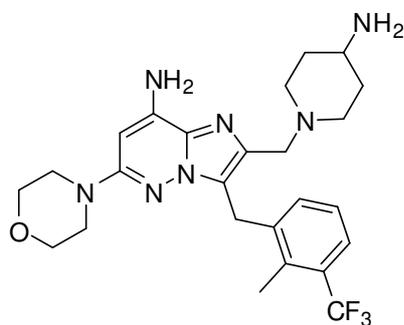
Preparación del compuesto 12:

- 15 Ácido trifluoroacético (2.3 mL; 30 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio 31 (0.26 g; 0.41 mmol) en DCM (5.0 mL) a 0°C. La mezcla se calentó lentamente de 0°C a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 12 g, gradiente de 96% de DCM a 4% de CH₃OH NH₄OH al 1% a 92% de DCM 8% de CH₃OH NH₄OH al 1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, para proporcionar 0.137 g (63%) de compuesto 12. P.F.: goma a 122°C (Kofler).



Preparación del compuesto 13:

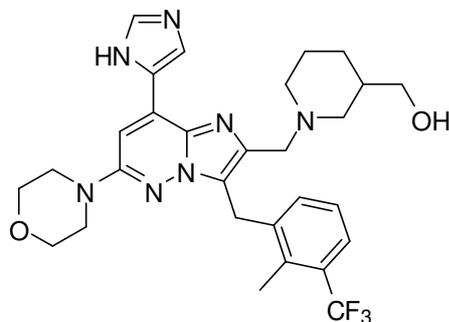
Compuesto 13 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 12, utilizando el compuesto intermedio 32 como material de partida (63%). P.F.: goma entre 87-90°C (Kofler).



Preparación del compuesto 14:

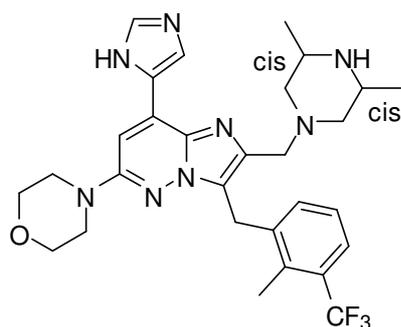
- 5 Compuesto 14 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 12, utilizando el compuesto intermedio 33 como material de partida (61%). P.F.: goma entre 96-104°C (Kofler).

Ejemplo B4



Preparación del compuesto 15:

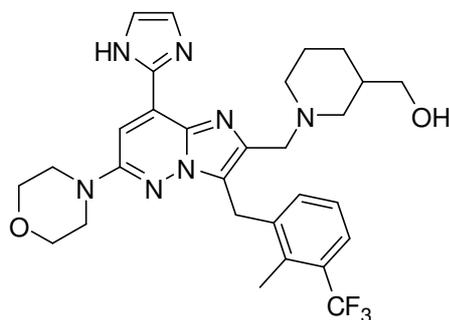
- 10 El Intermedio 10 (0.204 g; 0.26 mmol) se disolvió en dioxano (4.4 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (1.7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se basificó con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.198 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 12 g, gradiente de 95% de DCM a 5% de CH₃OH NH₄OH al 0.5% a 90% de DCM 10% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%).
- 15 Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se recristalizó en Et₂O/CH₃CN. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.086 g (59%) de compuesto 15. P.F.: goma a 160°C (Kofler).



Preparación de compuesto 16:

un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 15, utilizando el compuesto intermedio 11 como material de partida (55%). P.F.: goma a 148°C (Kofler).

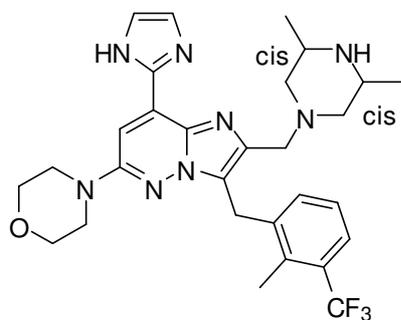
Compuesto 16 se preparó de acuerdo con



Preparación del compuesto 17:

- 5 Compuesto 17 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 15, utilizando el compuesto intermedio 42 como material de partida (9%). P.F.: 171°C (Kofler).

Ejemplo B5



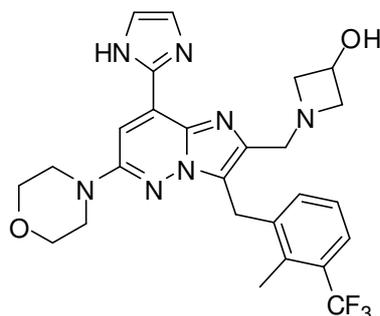
Preparación del compuesto 18:

- 10 Compuesto intermedio 49 (0.337 g; 0.5 mmol) se disolvió en dioxano (8.4 mL) y se añadió una disolución acuosa de HCl 6N (3.2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con DCM/MeOH (80/20) y se basificó con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.336 g) se recristalizó en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.175 g (62%) de compuesto 18. P.F.: goma a 100°C (Kofler).

- 15 *Vía alternativa*

- 20 Compuesto intermedio 24 (0.31 g, 0.5 mmol), imadazol (0.84 g, 12.3 mmol), yoduro de cobre (0.19 g, 0.9 mmol) en DMF (5 mL) se desgasificaron bajo nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (0.033 g, 0.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 185°C utilizando un microondas de un solo modo con un rendimiento de potencia que oscila entre 0 y 400W durante 15 min. Se añadieron agua y DCM. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó con DCM. El filtrado se extrajo, después la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (0.6 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 24 g, fase móvil gradiente de 96% de DCM 4% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 83% de DCM 17% de CH₃OH NH₄OH al 1.7%). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron hasta sequedad.
- 25 El residuo (0.060 g) se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18 5µm 30*150mm, gradiente de 70% de NH₄HCO₃ al 0.5%, 30% de ACN a 0% de NH₄HCO₃ al 0.5%, 100% de ACN). El residuo resultante se cristalizó en DIPE y el precipitado se filtró y se secó, proporcionando 0.020 g (7%) de compuesto 18.

Ejemplo B6



Preparación del compuesto 19:

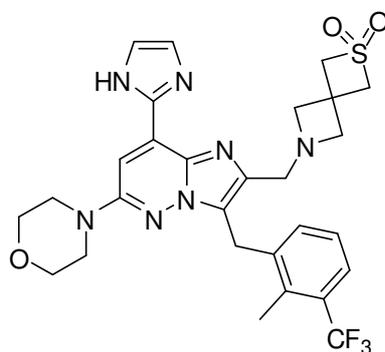
Compuesto 19 se puede preparar de acuerdo con un procedimiento de reacción análogo al descrito para la síntesis de compuesto 18, utilizando el compuesto intermedio 17 como material de partida.

5 *Vía alternativa*

Compuesto 19 se preparó de acuerdo con el siguiente método:

Fluoruro de tetrabutilamonio (0.73 mL; 0.73 mmol) se añadió a una disolución de compuesto intermedio 50 (0.235 g; 0.37 mmol) en THF (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 . La mezcla se filtró a través de un sistema separador de fases y la capa orgánica se evaporó. El residuo se recogió con ACN. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.091 g (47%) de compuesto 19. P.F.: 198°C (Kofler).

Ejemplo B7



Preparación del compuesto 20:

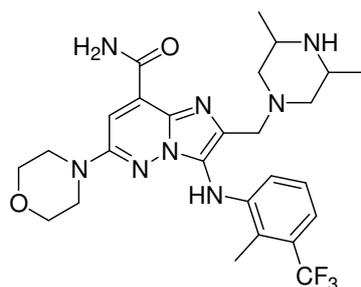
Compuesto 20 se puede preparar de acuerdo con un procedimiento de reacción análogo al descrito para la síntesis de compuesto 18, utilizando el compuesto intermedio 21 como material de partida.

Vía alternativa

Compuesto 20 se preparó de acuerdo con el siguiente método:

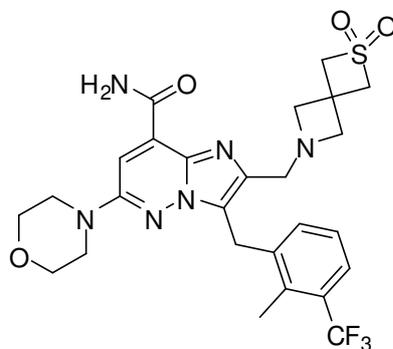
Una mezcla de compuesto intermedio 48 (0.24 g; 0.51 mmol) y 2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano (0.27 g; 1.1 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.33 g; 1.6 mmol) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua enfriada, se basificó con polvo de K_2CO_3 y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 30 g, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de CH_3OH , 0.2 % de NH_4OH a 88 % de DCM, 12 % de CH_3OH , 1.2 % de NH_4OH). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante se recogió con Et_2O , el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.062 g (20%) de compuesto 20. P.F.: 150°C (Kofler).

Ejemplo B8



Preparación del compuesto 21:

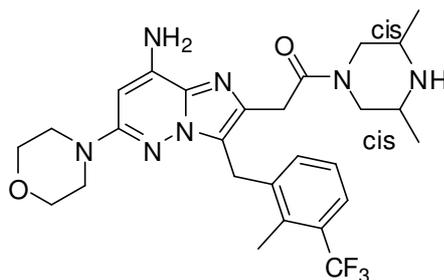
- 5 En un tubo sellado, compuesto intermedio 57 (0.09 g, 0.16 mmol) en amoníaco en MeOH 7N (0.92 mL) se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. Se obtuvo un sólido, se lavó con Et₂O, se filtró y se secó para dar un sólido amarillo 0.015 g de sólido impuro. El filtrado se concentró. El precipitado y el filtrado se reunieron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 12g, fase móvil gradiente de 97% de DCM 3% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 91% de DCM 9% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y evaporaron a sequedad, para proporcionar 0.060 g (68%) de compuesto 21. P.F.: goma entre 105-113°C (Kofler).



Preparación del compuesto 26:

- 10 Compuesto 26 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 21, utilizando el compuesto intermedio 34 como material de partida (68%).P.F.: 216°C (Kofler).

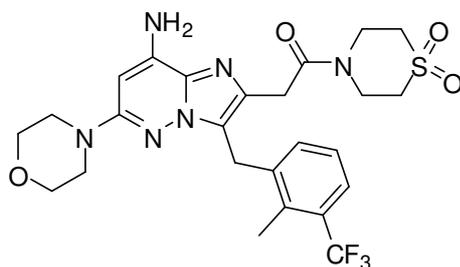
Ejemplo B9



Preparación del compuesto 22:

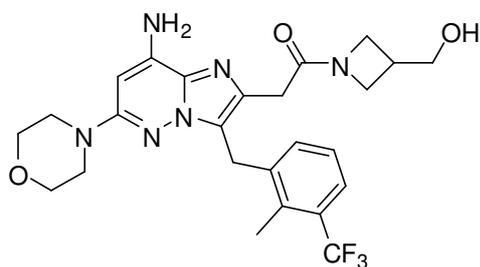
- 15 Hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.13g; 0.34 mmol) se añadió a una disolución de diisopropilamina (0.090 mL; 0.51 mmol), cis-2,6-dimetilpiperazina (0.058 g; 0.51 mmol) y compuesto intermedio 64 (0.153 g; 0.34 mmol) en DMF (3 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se vertió en agua enfriada y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.2 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 24 g, gradiente de 95% de DCM a 5% de CH₃OH NH₄OH al 0.1% a 80% de DCM 20% de CH₃OH NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.068 g; 27%) se liofilizó con acetonitrilo/agua 20/80 para dar 0.062 g (33%) de compuesto 22.

P.F.:110°C (Kofler).



Preparación del compuesto 23:

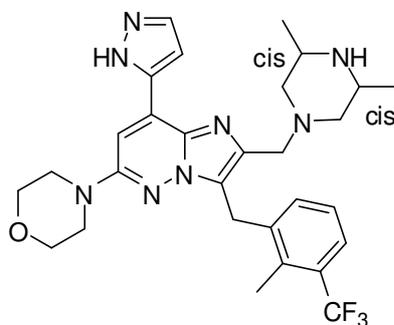
Compuesto 23 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 22, utilizando el compuesto intermedio 64 como material de partida y tiomorfolina-1,1-dióxido (25%). P.F: 226°C (Kofler).



Preparación del compuesto 24:

- 5 El compuesto 24 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 22, utilizando el compuesto intermedio 64 y 3-(hidrometil)azetidina como materiales de partida (13%). P.F: 130°C (Kofler).

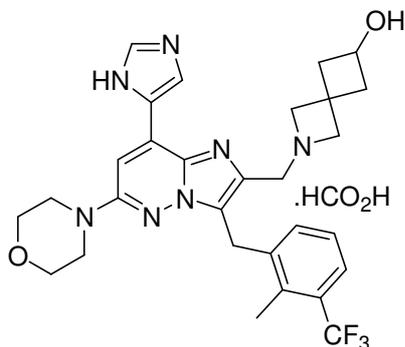
Ejemplo B10



Preparación del compuesto 25:

- 10 Compuesto intermedio 35 (0.072 g, 0.11 mmol) y disolución acuosa al 37% de HCl (0.046 mL, 0.55 mmol) en MeOH (5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas en un tubo sellado. La mezcla se vertió en agua, se basificó con una disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 0.062 g (99%) de compuesto 25. P.F: 159°C (Kofler).

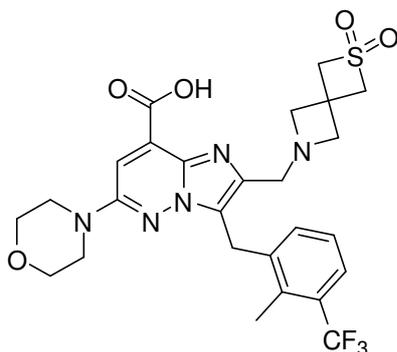
Ejemplo B11



Preparación del compuesto 27:

Una mezcla de compuesto intermedio 72 (139 mg; 0.21 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (35 mg; 0.83 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en ACN y el precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y secó, proporcionando 69 mg (59%) de fracción 1. El filtrado se evaporó a sequedad y se reunió con fracción 1. Después, el residuo (139 mg) se purificó mediante cromatografía de fase inversa (X-Bridge-C18 $5\mu m$ $30*150mm$; gradiente de 75% de NH_4HCOOH 0.6 g/L, 25% de ACN a 35% de NH_4HCOOH 0.6 g/L, 65% de ACN). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (42 mg; 36%) se recogió con Et_2O y el precipitado se filtró y se secó, proporcionando 33 mg (26%) de compuesto 27. P.F.: goma $120^\circ C$ (Kofler).

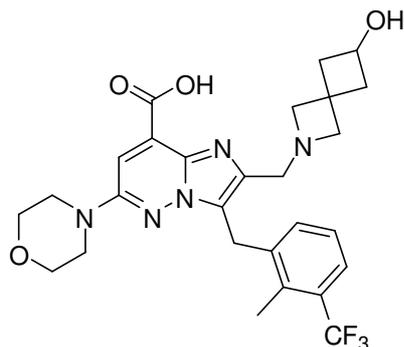
Ejemplo B12



Preparación del compuesto 28:

Una disolución de hidróxido de litio monohidrato (17 mg; 0.40 mmol) en agua (0.25 mL) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 34 (80 mg; 0.14 mmol) en THF (0.74 mL) a ta. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La disolución se neutralizó con HCl 3N hasta $pH = 7$ y THF se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró en vacío. El residuo (44 mg) se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18 $5\mu m$ $30*150mm$, gradiente de 85% de TFA al 0.05%, 15% de ACN a 45% de TFA al 0.05%, 55% de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 24 mg (31%) de compuesto 28.

Ejemplo B13

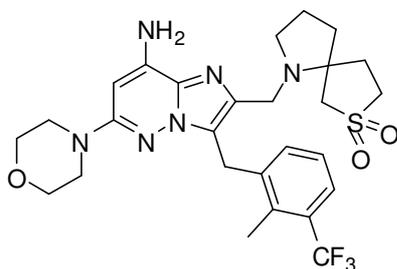


Preparación del compuesto 29:

Una mezcla de compuesto intermedio 73 (0.08 g, 0.13 mmol) y trietilamina (0.25 mL, 1.79 mmol) en MeOH (5 mL) se purgó con N₂ en un cilindro sellado y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.013 mmol). La mezcla de reacción se purgó después durante 5 minutos adicionales y se añadió monóxido de carbono (5 bares). La reacción se agitó durante la noche a 120°C y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 24 g, eluyente 99% de DCM, 1% de MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron, para dar 34 mg de residuo. Este residuo se lavó con Et₂O y se secó en vacío. El residuo resultante (18 mg) se purificó adicionalmente mediante fase inversa (C18 5μm 30*150mm, gradiente de 90% de TFA al 0.05%, 10% de MeOH a 50% de TFA al 0.05%, 50% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 14 mg (20%) de compuesto 29.

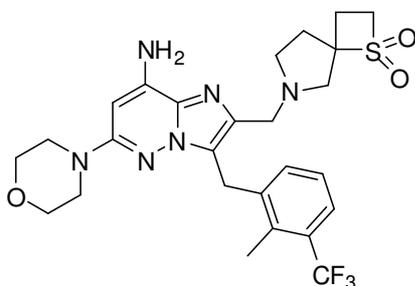
10 Ejemplo B14

Los compuestos 31, 32, 33 y 34 ya se obtuvieron en forma de una mezcla junto con sus compuestos intermedios. Respectivamente los compuestos intermedios 85, 86, 87 y 88 (véase A23). El Ejemplo B14 describe cómo estas mezclas intermedias se convirtieron en los compuestos.



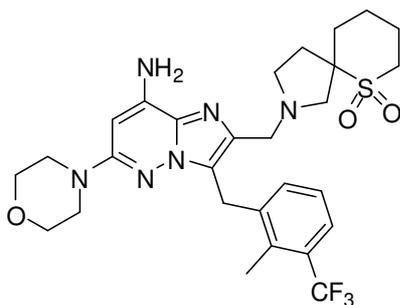
Preparación del compuesto 31:

15 Una mezcla de compuesto intermedio 85 (280 mg; 0.44 mmol) y cloruro de zinc (181 mg; 1.33 mmol) en EtOH (3 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró a través de una almohadilla de celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0.26 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó en vacío para dar 0.18 g (63%) de compuesto 31.



20 Preparación del compuesto 32:

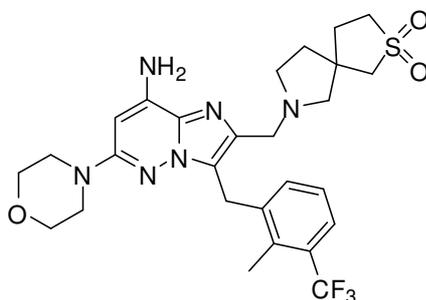
Compuesto 32 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 31, utilizando el compuesto intermedio 86 como material de partida. El residuo (280 mg) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15 μm; 25 g; gradiente: de 100% de DCM a 95% de DCM, 5% de MeOH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó en vacío para dar 120 mg (51%) de compuesto 32. P.F: 214°C (DSC).



Preparación del compuesto 33:

Compuesto 33 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 31, utilizando el compuesto intermedio 87 como material de partida. El residuo (180 mg) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15 μm; 25 g; gradiente: de 100% de DCM a 95% de DCM, 5% de MeOH, NH₄OH al 0.1%).

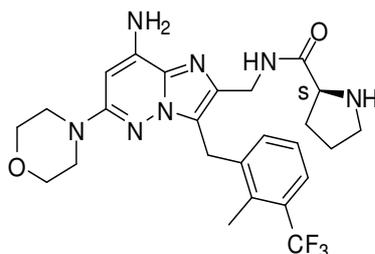
Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó en vacío para dar 50 mg (55%) de compuesto 33. P.F.: 228°C (DSC).



Preparación del compuesto 34:

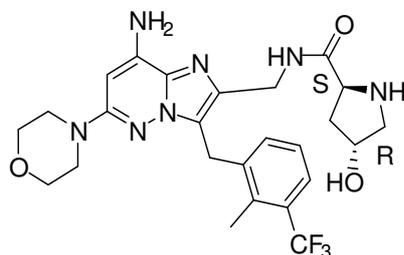
- 5 Compuesto 34 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 31, utilizando el compuesto intermedio 88 como material de partida. El residuo (180 mg) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15 μ m; 25 g; gradiente: de 98% de DCM 2% de MeOH, NH₄OH al 0.1% a 90% de DCM, 10% de MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 97 mg (100%) de compuesto 34.

Ejemplo B15



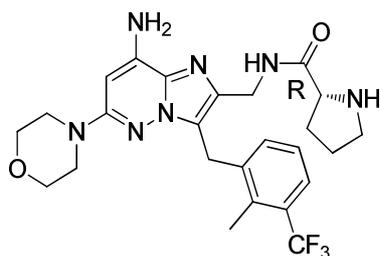
- 10 Preparación del compuesto 35:

En un matraz de fondo redondo, compuesto intermedio 95 (0.306 mg; 0.33 mmol) se diluyó en THF (15 mL). Después, a temperatura ambiente, se añadió HCl (1M en agua) (3.3 mL; 3.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se añadió HCl adicional (1M en agua) (3.3 mL; 3.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se basificó con una disolución acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, gradiente de 99% de DCM a 1% de MeOH, NH₄OH al 0.1% a 90% de DCM, 10% de MeOH, NH₄OH al 1%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar una fracción intermedia que se recogió con ACN. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 75 mg (44%; sólido blanco) de compuesto 35. P.F.: 211°C (kofler).



- 20 Preparación del compuesto 36:

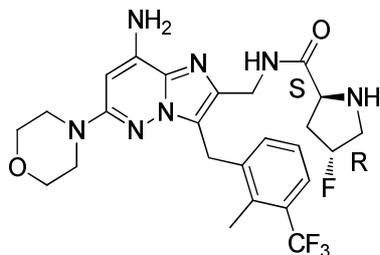
En un matraz de fondo redondo, compuesto intermedio 97 (0.26 g; 0.13 mmol) se diluyó en DCM (10 mL). Después se añadió TFA (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, gradiente de 99% de DCM, 1% de MeOH, NH₄OH al 0.1% a 90% de DCM, 10% de MeOH, NH₄OH al 1%). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y evaporaron. El residuo (62 mg) se purificó mediante fase inversa (X-Bridge-C18 5 μ m 30*150mm, Fase móvil: Gradiente de 85% de NH₄HCO₃ al 0.5%, 15% de ACN a 45% de NH₄HCO₃ al 0.5%, 55% de ACN). Las fracciones puras se mezclaron y el disolvente se evaporó para proporcionar 42 mg (60%) que se recogieron con dietiléter. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 24 mg (34%) de compuesto 36. P.F.: 140°C (goma) (K).



Preparación del compuesto 37:

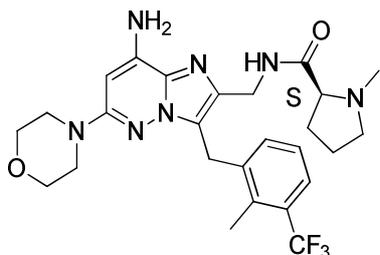
En un matraz de fondo redondo, compuesto intermedio 99 (0.242 g; 0.26 mmol) se diluyó en THF (11.7 mL). Después, a temperatura ambiente, se añadió HCl (1M en agua) (5.1 mL; 5.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se basificó con una disolución acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM/MeOH (9/1). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda irregular 150 g; gradiente: de 100% de DCM a NH₄OH al 0.8%, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y evaporaron. El residuo (70 mg) se recogió con ACN. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 58 mg (43%) de compuesto 37. P.F.: 212°C (DSC).



Preparación del compuesto 38:

Compuesto 38 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 37, utilizando el compuesto intermedio 102 como material de partida (110 mg, 80%).



Preparación del compuesto 39:

Compuesto 39 se preparó mediante 2 reacciones, a partir de respectivamente 0.67 g (0.96 mmol) y 0.37 g (0.63 mmol) de compuesto intermedio 104:

En un matraz de fondo redondo, compuesto intermedio 104 (0.67 g; 0.96 mmol) se diluyó en DCM (24 mL). Después se añadió TFA (7.39 mL; 97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 40 g; gradiente: de 100% de DCM a 95% de DCM, 5% de MeOH, NH₄OH al 0.5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 275 mg (55%, polvo rosa) de fracción A.

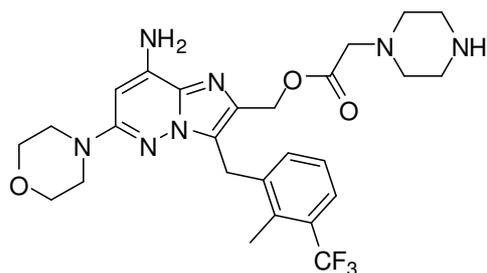
En un matraz de fondo redondo, compuesto intermedio 104 (0.37 g; 0.53 mmol) se diluyó en DCM (14 mL). Después se añadió TFA (4.08 mL; 53.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (360 mg, aceite pardo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 24 g; gradiente: de 99% de DCM, 1% de MeOH, NH₄OH al 0.1% a 90% de DCM, 10% de MeOH, NH₄OH al 1%). Las fracciones puras se

recogieron y el disolvente se evaporó para dar 70 mg (25%, aceite incoloro) de fracción B y 121 mg (43%, aceite amarillo) de fracción C.

- 5 Las fracciones A, B y C se reunieron para dar 470 mg (polvo pardo), que se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda irregular 40 g; fase móvil: 42% de heptano, 8% de MeOH (+ NH₄OH al 10%), 50% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (370 mg, polvo blanco) se recogió con dietiléter. El sólido se filtró y se secó para dar 270 mg (polvo blanco). Se realizó una recristalización sobre 220 mg de este polvo blanco en ACN para dar 163 mg (polvo blanco) de compuesto 39. P.F.: 101°C (DSC).

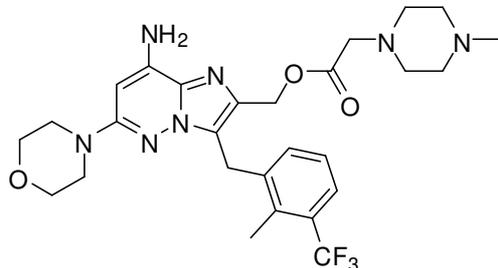
Ejemplo B16

Preparación del compuesto 40a:



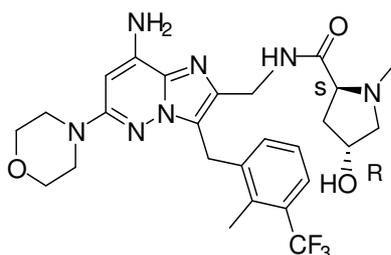
- 10 Una disolución de compuesto intermedio 105 (0.44 g; 0.68 mmol) y TFA (0.7 mL; 9 mmol) en DCM (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se vertió en agua enfriada, se basificó con K₂CO₃ y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 360 mg (96%) de compuesto 40a que no se purificó adicionalmente y que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

- 15 Preparación del compuesto 40b:



- 20 Cianoborohidruo de sodio (0.11 g; 1.75 mmol) se añadió a una suspensión agitada de compuesto 40a (0.4 g; 0.73 mmol) y formaldehído (37% en H₂O) (0.11 mL; 1.46 mmol) en MeOH (7 mL) y ácido acético (0.7 mL) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió sobre agua helada y se basificó con polvo de K₂CO₃. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (440 mg) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 40 µm; 120 g; fase móvil: 90% de DCM, 10% de MeOH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (278 mg) se recogió con DCM. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa al 10% de K₂CO₃, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo (255 mg) se recogió con ACN. HCl (4M en dioxano) (0.55 mL; 2.2 mmol) se añadió a 10°C y la disolución se agitó durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad y luego se añadió dietiléter. El precipitado se filtró, secó. Dado que no era lo suficientemente puro, el mismo (259 mg) se recogió con H₂O, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo (210 mg) se purificó mediante fase inversa (X-Bridge-C18 5 µm; 30*150 mm; gradiente: de 75% de (NH₄HCO₃ al 0.5%, 25% de ACN a 35% de (NH₄HCO₃ al 0.5%, 65% de ACN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (172 mg) se cristalizó en dietiléter. El precipitado se filtró y se secó para dar 114 mg (28%) de compuesto 40b. P.F.: 99°C (DSC).

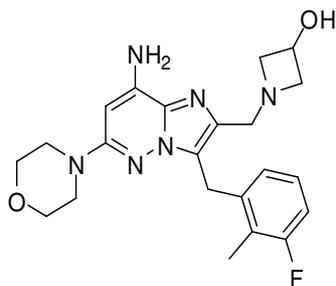
Ejemplo B17



Preparación del compuesto 41:

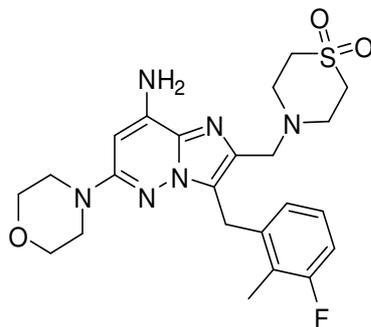
5 1-hidroxibenzotriazol (77 mg; 0.57 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (109 mg; 0.57 mmol) se añadieron a una disolución de compuesto intermedio 114 (200 mg; 0.48 mmol), compuesto intermedio 108 (69 mg; 0.48 mmol) y trietilamina (231 μ L; 1.67 mmol) en DCM (2.3 mL) y THF (2.3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 72 h. Se añadieron una disolución saturada de NaHCO_3 y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo (550 mg, polvo amarillo) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 12 g, gradiente: de 100% de DCM a NH_4OH al 2%, 80% de DCM, 20% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (142 mg) se recogió en dietiléter. El precipitado se filtró para dar 131 mg (50%; polvo blanco) de compuesto 41. P.F.: 183°C (DSC).

Ejemplo B18



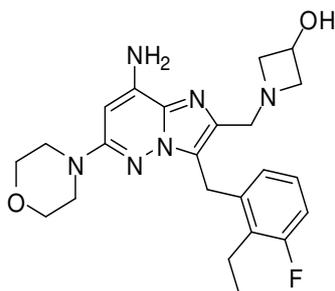
15 Preparación de compuesto 42: HCl (1M en H_2O) (3.4 mL; 3.4 mmol) se añadió a 5°C a una disolución de compuesto intermedio 123 (225 mg; 0.319 mmol) en Me-THF (12 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada, se basificó con una disolución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se decantaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad.

El residuo se recogió con una mezcla de EtOH/Et₂O y el precipitado se filtró, proporcionando 45 mg (33%) de compuesto 42. P.F.: 214°C (K).



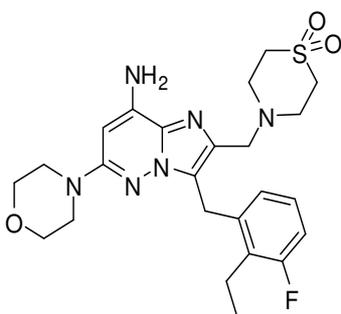
Preparación del compuesto 43:

20 Compuesto 43 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 42, utilizando el compuesto intermedio 125 como material de partida (144 mg, 51%). P.F.: 130°C (goma, K).



Preparación del compuesto 44:

Compuesto 44 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 42, utilizando el compuesto intermedio 136 como material de partida (63 mg, 23%). P.F.: 172°C (K).



Preparación del compuesto 45:

- 5 Compuesto 45 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 42, utilizando el compuesto intermedio 138 como material de partida (212 mg, 79%). P.F.: 240°C (K).

Parte analítica

LCMS (cromatografía de líquidos/espectrometría de masa)

- 10 La medición de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) realizó utilizando una bomba de LC, una matriz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de métodos más adelante).

- 15 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

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

En lo que sigue en esta memoria, "SQD" significa Detector de Cuadrupolo Simple, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice híbrido, "DAD" Detector de Matrices de Diodos.

- 25 Tabla: Códigos del método de CLEM (flujo expresado en mL/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

| Código del método | Instrumento | Columna | Fase móvil | gradiente | Flujo | Tiempo de ejecución |
|-------------------|--|--|---|---|----------------------|---------------------|
| | | | | | T de la columna | |
| Método 1 | Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™ | Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) | A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN | un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, vuelta a un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73min. | 0.343 ----- 40 | 6.2 |
| Método 2 | Waters: Acquity UPLC® H-Class – DAD y SQD 2 | Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) | A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN | De 84.2% de A a 10.5% de A en 2.18 min, mantener durante 1.94 min, de nuevo a 84.2% de A en 0.73 min, mantener durante 0.73 min. | 0.343 ----- 40 | 6.1 |

DSC/Kofler

Para una serie de compuestos, los puntos de fusión (P.F.) se determinaron con un DSC1 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima era 350°C. Los valores son valores pico.

- 5 Para una serie de compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente de Kofler, que consistía en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un puntero móvil y una escala de temperatura en grados Celsius.

RMN

- 10 Los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un Bruker Avance 500 III utilizando un bloqueo interno de deuterio y equipado con cabezal de sonda de triple resonancia inversa (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI). Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm). Se usó DMSO-d₆ (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetilo-d₆) como disolvente.

RO:

- 15 La rotación óptica se mide con un polarímetro 341 de Perkin Elmer. La luz polarizada se hace pasar a través de una muestra con una longitud de recorrido de 1 decímetro y una concentración de la muestra de 0.2 a 0.4 gramos por cada 100 mililitros.

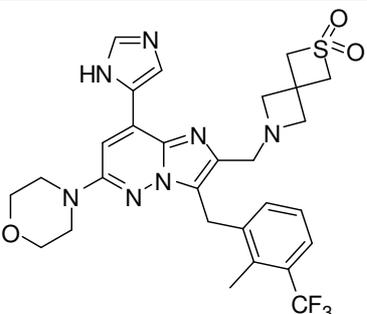
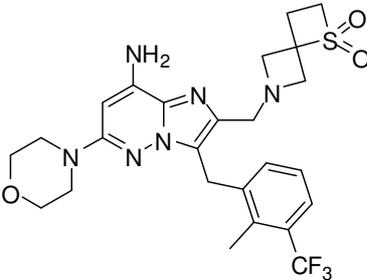
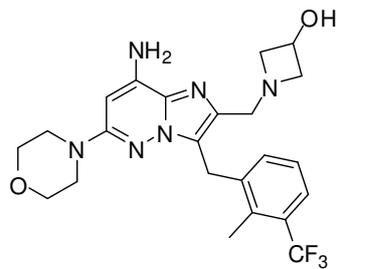
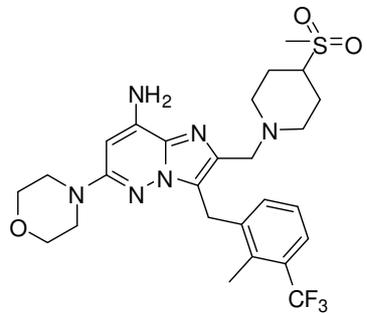
Se pesan 2 a 4 mg del producto en el vial, después se disuelven con 1 a 1.2 ml de disolvente para espectroscopía Dimetilformamida, por ejemplo). La celda se llena con la disolución y se coloca en el polarímetro a una temperatura de 20°C. La RO se lee con una precisión de 0.004°.

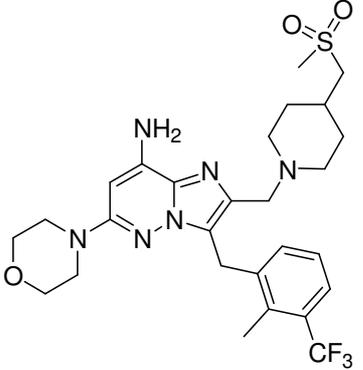
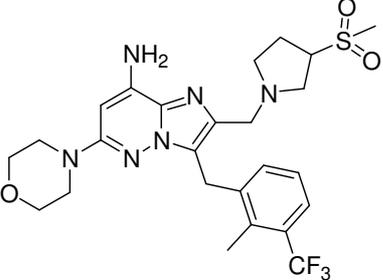
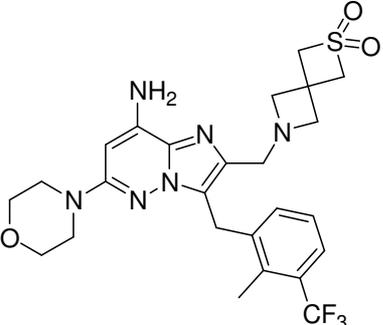
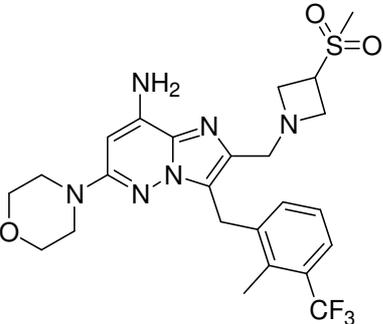
- 20 Cálculo de la concentración : peso en gramos x 100/ volumen en ml

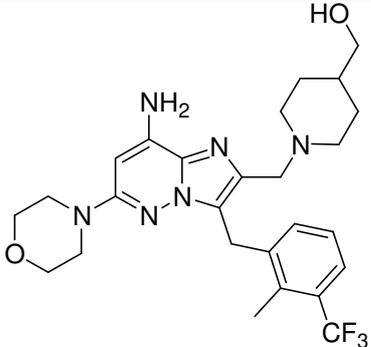
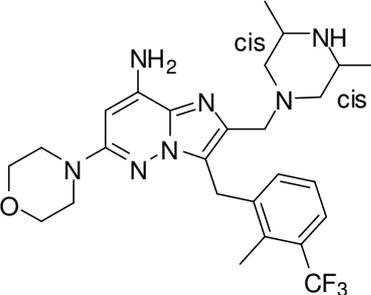
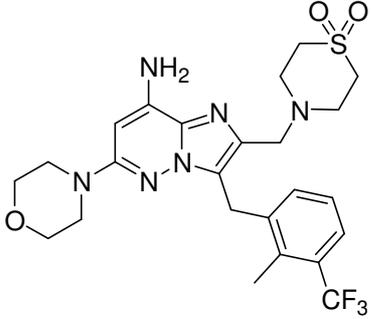
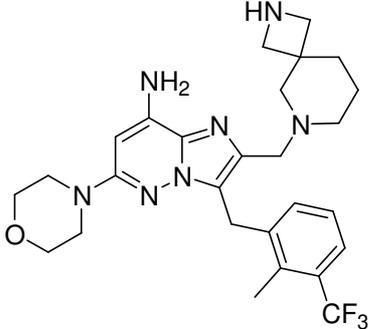
$[\alpha]_D^{20}$: (rotación leída x 100) / (1.000 dm x concentración).

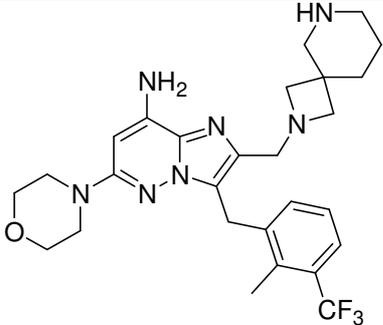
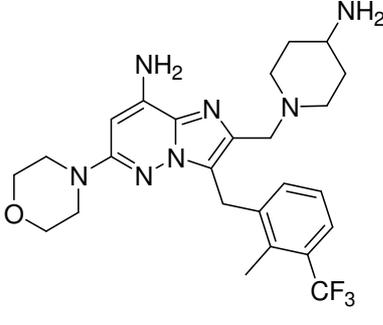
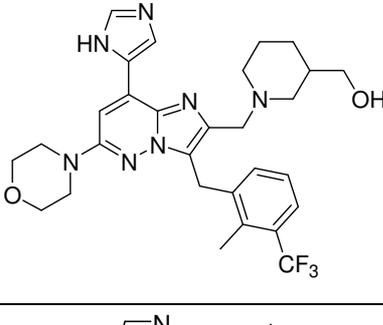
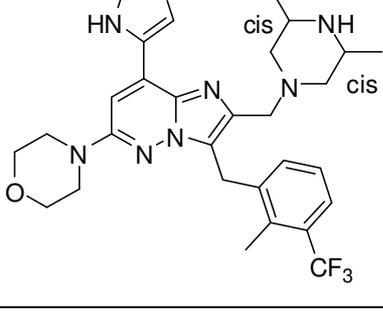
^d es la línea D de sodio (589 nanómetros).

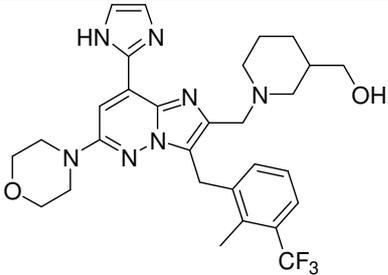
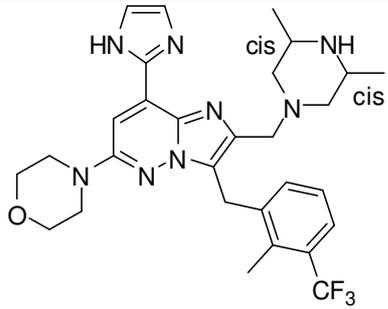
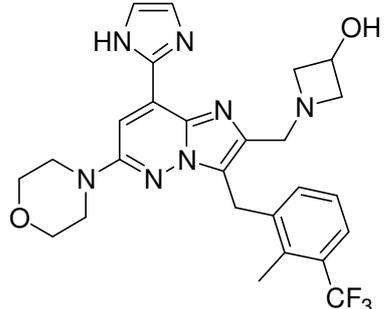
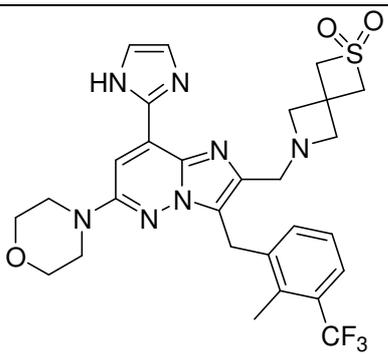
Tabla: N° de Co. significa número de compuesto; tiempo de retención(*t_r*) en min; PF significa punto de fusión (°C); dec significa descomposición; n.d. significa no determinado.

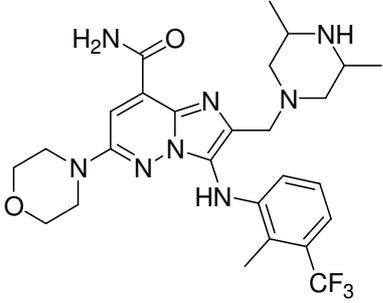
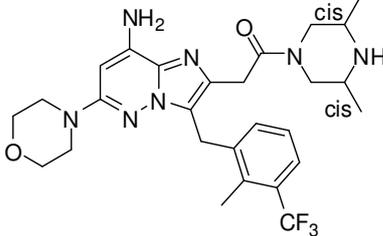
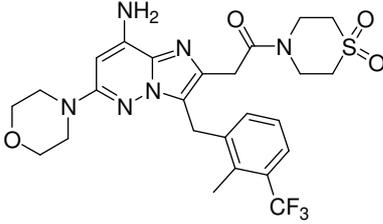
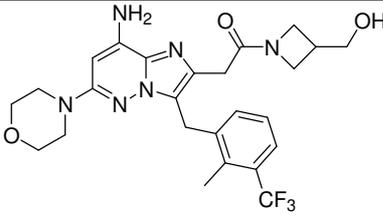
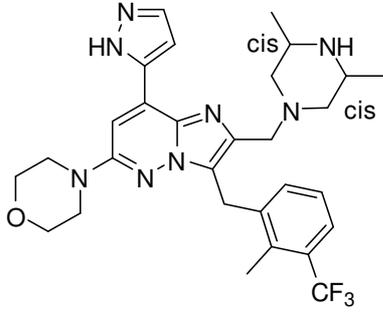
| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|--|------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 1 |  | 217 | K | 2.74 | 602 | Método 1 |
| 2 |  .0.8 HCOOH | 180 | K | 2.83 | 551 | Método 1 |
| 3 |  | n.d. | | 2.49 | 477 | Método 1 |
| 4 |  | 188 | K | 2.80 | 567 | Método 1 |

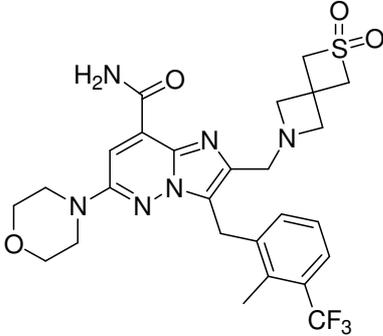
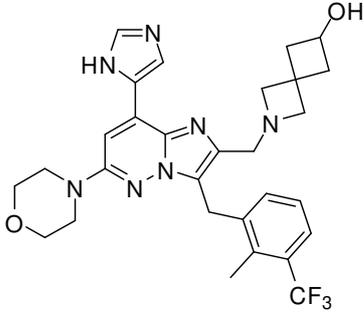
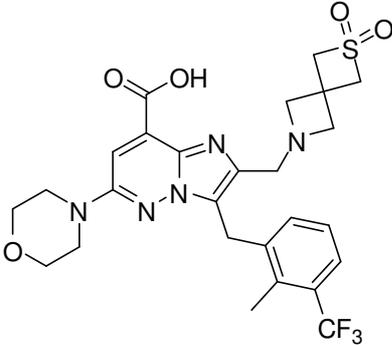
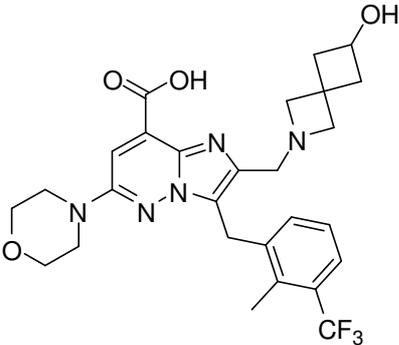
| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|-----------------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 5 |  | n.d. | | 2.73 | 581 | Método 1 |
| 6 |  | 159 | K | 2.80 | 553 | Método 1 |
| 7 |  | 110-113 goma | K | 2.77 | 551 | Método 1 |
| 8 |  | 210 | K | 2.72 | 539 | Método 1 |

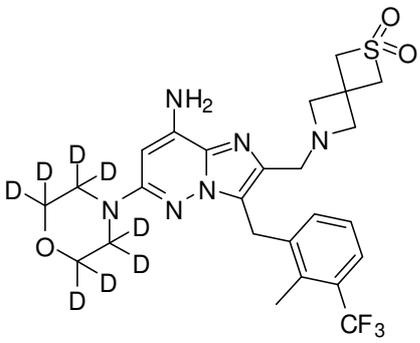
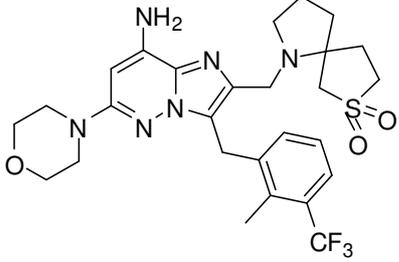
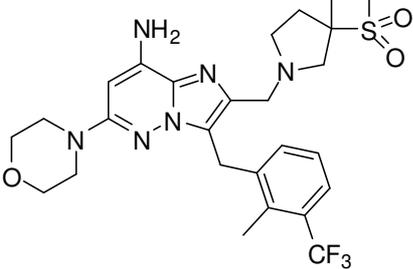
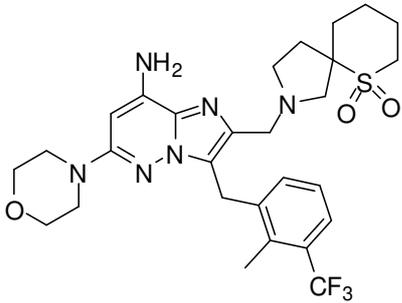
| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|---------------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 9 |  | 215 | K | 2.56 | 519 | Método 1 |
| 10 |  | 92-97 goma | K | 2.56 | 518 | Método 1 |
| 11 |  | 214 | K | 3.29 | 539 | Método 2 |
| 12 |  | 122 goma | K | 2.66 | 530 | Método 1 |

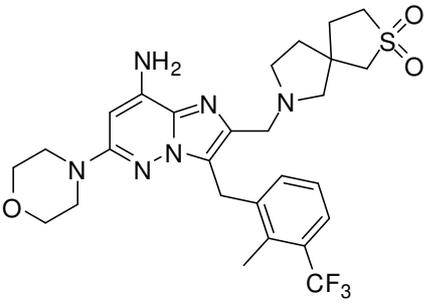
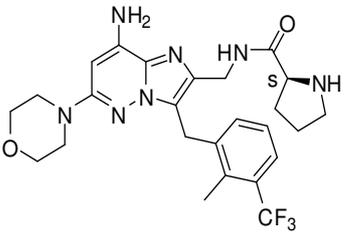
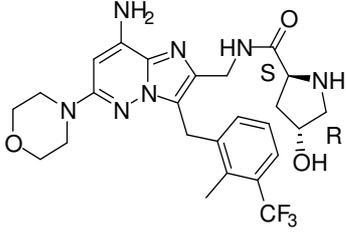
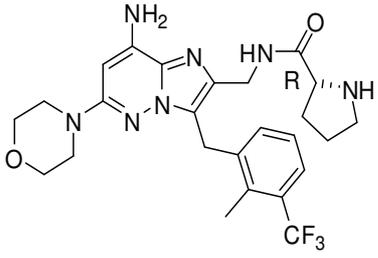
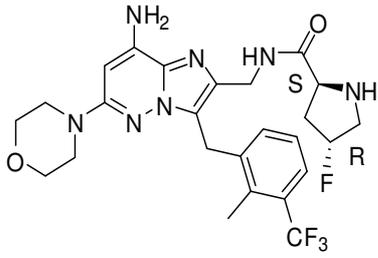
| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|----------------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 13 |  | 87-90 goma | K | 2.57 | 530 | Método 1 |
| 14 |  | 96-104 goma | K | 2.51 | 504 | Método 1 |
| 15 |  | 160 goma | K | 2.63 | 570 | Método 1 |
| 16 |  | 148 | K | 2.56 | 569 | Método 1 |

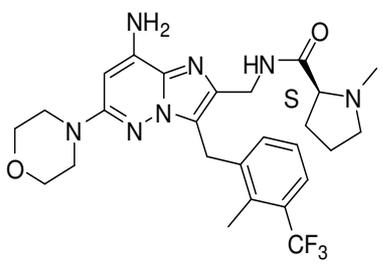
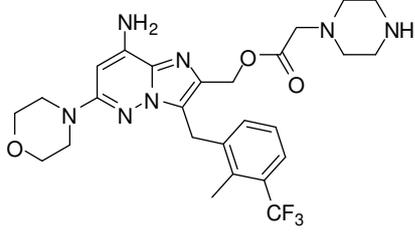
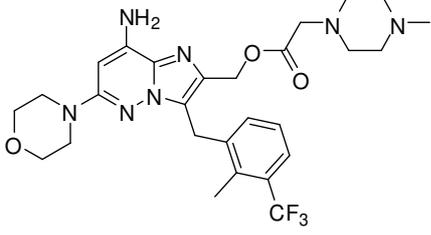
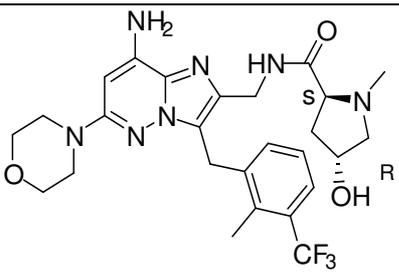
| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|----------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 17 |  | 171 | K | 2.88 | 570 | Método 1 |
| 18 |  | 100 goma | K | 2.68 | 569 | Método 1 |
| 19 |  | 198 | K | 2.61 | 528 | Método 1 |
| 20 |  | 150 | K | 2.91 | 602 | Método 1 |

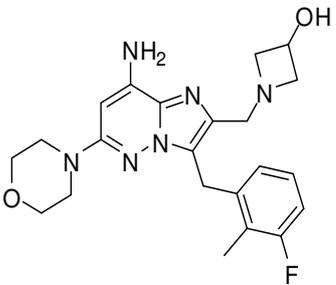
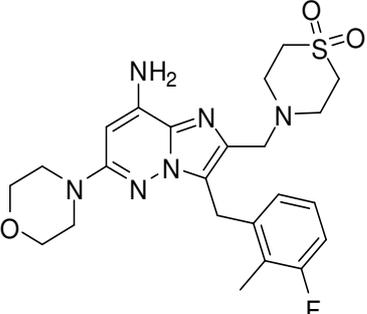
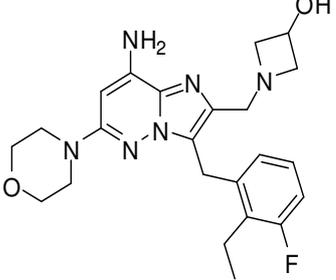
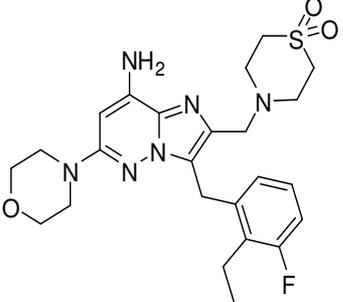
| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|-----------------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 21 |  | 105-113 goma | K | 2.46 | 433 | Método 1 |
| 22 |  | 110 | K | 2.55 | 546 | Método 1 |
| 23 |  | 226 | K | 2.69 | 567 | Método 1 |
| 24 |  | 130 | K | 2.48 | 519 | Método 1 |
| 25 |  | 159 | K | 2.71 | 569 | Método 1 |

| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|--|----------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 26 |  | 216 | K | 2.79 | 579 | Método 1 |
| 27 |  .HCOOH | Goma 120 | K | 2.47 | 568 | Método 1 |
| 28 |  | n.d. | | 2.21 | 580 | Método 1 |
| 29 |  | n.d. | | 2.12 | 546 | Método 1 |

| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 30 |  | 207 | CDB | 2.79 | 559 | Método 1 |
| 31 |  | n.d. | | 2.97 | 579 | Método 1 |
| 32 |  | 214 | CDB | 2.95 | 565 | Método 1 |
| 33 |  | 228 | CDB | 3.02 | 593 | Método 1 |

| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|------------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 34 |  | n.d. | | 2.90 | 579 | Método 1 |
| 35 |  | 211 | K | 2.52 | 518 | Método 1 |
| 36 |  | 140 (goma) | K | 2.42 | 534 | Método 1 |
| 37 |  | 212 | CDB | 2.54 | 518 | Método 1 |
| 38 |  | n.d. | | 2.72 | 536 | Método 1 |

| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|------|------------------|------|--------------------|-------------|
| 39 |  | 101 | CDB | 2.88 | 532 | Método 1 |
| 40a |  | n.d. | | - | - | - |
| 40b |  | 99°C | CDB | 2.63 | 562 | Método 1 |
| 41 |  | 183 | CDB | 2.28 | 548 | Método 2 |

| Nº de Co. | Compuesto | PF | Kofler (K) o DSC | TR | [M+H] ⁺ | LCMS Método |
|-----------|---|---------------|------------------|------|------------------------------------|-------------|
| 42 |  | 214 | K | 2.28 | 427 | Método 1 |
| 43 |  | 130 (goma) | K | 2.62 | Fragmento m/z 357 (pico 489) | Método 1 |
| 44 |  | 172 | K | 2.37 | 441 | Método 1 |
| 45 |  | 240 | K | 2.73 | 503 | Método 1 |

Datos de RO: Disolvente: DMF; temperatura : 20°C; longitud de onda : 589 nm

| Número de compuesto | RO | Concentración (g/ 100mL) |
|---------------------|--------|------------------------------|
| 35 | -20.8 | 0.250 |
| 36 | -17.16 | 0.326 |
| 37 | +19.86 | 0.262 |
| 38 | -15.23 | 0.263 |
| 39 | -8.35 | 0.215 |

Datos de 1H RMN:

Compuesto 7:

5 ¹H RMN (DMSO-d₆): 7.45-7.54 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.23-4.33 (m, 6H), 3.58-3.67 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 3.11-3.20 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)

Compuesto 2 (0.8 HCOOH basado en ¹H RMN):

¹H RMN (DMSO-d₆): 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.92-4.02 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 8H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H).

Compuesto 1:

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 12.56 (s a, 1H), 8.39 (s a, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (t, J=4.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 (d, J=4.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.63-3.71 (m, 6H), 3.45 (s, 4H), 3.29-3.36 (m, 4H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 2.45 (s, 3H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).

Farmacología

Ensayos de Unión a Enzimas (KINOMEScan®)

15 Las afinidades de unión a enzimas quinasa de compuestos descritos en esta memoria se determinaron utilizando la tecnología KINOMEScan realizada por DiscoverX Corporation, San Diego, California, EE.UU. (www.kinomescan.com). La Tabla reseña los valores Kd (nM) obtenidos, siendo Kd la constante de unión al inhibidor:

| Compuesto | Kd PIK3C α _h (nM) | Kd PIK3C β _h (nM) | Kd PIK3C δ _h (nM) | Kd PIK3C γ _h (nM) | Kd MTOR_h (nM) |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|
| 26 | 692 | 3.0 | 372 | 10715 | >30200 |
| 24 | 3162 | 0.5 | 52 | 16982 | 3981 |
| 23 | 2239 | 1.5 | 240 | >30200 | >30200 |
| 1 | 162 | 1.2 | 12 | 933 | 3162 |
| 20 | 275 | 1.3 | 32 | 1549 | 9333 |
| 22 | 2239 | 0.5 | 56 | 8913 | 10715 |
| 3 | 11482 | 1.7 | 191 | 16218 | 10965 |
| 19 | 513 | 1.6 | 52 | 891 | 4365 |
| 2 | 5495 | 2.1 | 23 | >30200 | 21380 |
| 4 | 3981 | 2.3 | 166 | >30200 | >30200 |

ES 2 760 507 T3

| Compuesto | Kd PIK3C α _h (nM) | Kd PIK3C β _h (nM) | Kd PIK3C δ _h (nM) | Kd PIK3C γ _h (nM) | Kd MTOR_h (nM) |
|-----------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| 5 | 12023 | 3.6 | 219 | >30200 | >30200 |
| 17 | 813 | <1.5 | 79 | 6761 | >30200 |
| 15 | 537 | 1.4 | 22 | 2188 | 7762 |
| 6 | 7079 | 2.4 | 263 | >30200 | 21878 |
| 7 | 436 | 0.5 | 8 | 27608 | 11366 |
| 8 | 11482 | 1.6 | 195 | 30903 | 15488 |
| 9 | 14454 | 0.6 | 65 | >30200 | >30200 |
| 10 | 4786 | 0.6 | 52 | >30200 | 5754 |
| 11 | 1862 | 0.7 | 81 | >30200 | 11749 |
| 12 | 18621 | 1.7 | 89 | 8511 | 10965 |
| 13 | 1380 | 0.2 | 7 | 977 | 3548 |
| 14 | 7413 | 0.3 | 40 | 4898 | 13804 |
| 16 | 453 | 0.7 | 17 | 5697 | 2005 |
| 18 | 475 | 0.8 | 14 | 3893 | 6069 |
| 25 | 1148 | 2.0 | 98 | 5248 | 407 |
| 21 | 1288 | 1.1 | 129 | 4169 | 19953 |
| 27 | 240 | 0.4 | 10 | 589 | 1549 |
| 29 | 6310 | 0.7 | 112 | 28184 | >30200 |
| 28 | 372 | 0.2 | 13 | 15136 | 21380 |
| 30 | 617 | 0.3 | 12 | 19953 | 8128 |
| 35 | 2054 | 0.2 | 7 | 8641 | 3217 |
| 36 | 1386 | 0.1 | 5 | 3003 | 3143 |
| 37 | 5495 | 0.8 | 68 | 4898 | 5129 |
| 38 | 1000 | 0.2 | 14 | >30200 | 355 |
| 39 | 3548 | 0.3 | 82 | 11683 | 7392 |
| 40b | 25119 | 2.8 | 479 | >30200 | 21878 |
| 31 | >30200 | 4.8 | 479 | >30200 | >30200 |
| 32 | 15136 | 2.5 | 251 | >30200 | >30200 |
| 33 | 13490 | 3.0 | 398 | >30200 | >30200 |
| 34 | 6310 | 1.5 | 224 | >30200 | 18197 |
| 41 | 5370 | 0.4 | 48 | 21380 | 6761 |

| Compuesto | Kd PIK3C α _h (nM) | Kd PIK3C β _h (nM) | Kd PIK3C δ _h (nM) | Kd PIK3C γ _h (nM) | Kd MTOR_h (nM) |
|-----------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| 42 | 4467 | 1.1 | 123 | 2692 | 1230 |
| 43 | 2042 | 0.4 | 62 | >30200 | 1380 |
| 44 | 1698 | 5.4 | 275 | 537 | 1047 |
| 45 | 2399 | 1.1 | 178 | >30200 | 1995 |

Ensayos celulares

La actividad celular de inhibidores de PI3K se determinó cuantificando la fosforilación de Akt en células PC-3. Los Akt fosforilados en Ser473 y Thr308 se midieron utilizando un ensayo de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD) y anticuerpos primarios específicos a partir de MSD.

- 5 El día 1, células PC3 (ATCC nº CRL-14351) se sembraron en placas MW96 de PerkinElmer a razón de 25.000 células por pocillo, en 75 μ l de medio de cultivo completo (DMEM (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco) alto contenido en glucosa, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich) que contenía FCS (Suero de Bovino Fetal) inactivado por calor al 10% y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 24 horas. El día 2, se añadió compuesto o DMSO (dimetilsulfóxido) (0.3%) y las células se incubaron adicionalmente durante 60 min a 37°C, 5% de CO₂ en un volumen total de 100 μ l de medio.
- 10 El ensayo de la fosfoproteína se ejecutó de acuerdo con las instrucciones del vendedor en el Kit de Lisado de Células Enteras de Ensayo Phospho-Akt (Ser473)(MSD # K15100D-3) y el Kit de Lisado de Células Enteras de Ensayo Phospho-Akt (Trh308) (MSD # K151DYD-3) utilizando el tampón de lisis, bloqueo y lavado proporcionado.
- 15 En síntesis, al final del periodo de tratamiento de las células, los medios se separaron mediante aspiración y las células adherentes se lisaron en 50 μ l de tampón de lisis enfriado con hielo. Placas MSD se suministran pre-revestidas con anticuerpos de captura para Phospho-Akt (Ser473 y Thr308). Después del bloqueo, se añadieron los lisados de placas de cultivo tisular y las placas se lavaron. Después, se añadió una disolución que contenía el anticuerpo de detección (anti-Akt total conjugado con un marcador Sulfo-tag de compuesto-MSD electroquimioluminiscente). Las señales se detectaron utilizando un aparato MSD SECTOR Imager 6000 y son proporcionales a los títulos de fosfo-Akt.
- 20 Los datos se procesaron. El porcentaje de inhibición se representó frente a la concentración log de compuestos de ensayo y la curva sigmoideal log de la concentración-efecto de mejor ajuste se calculó mediante análisis de regresión no lineal. A partir de estas curvas de concentración-respuesta se calcularon los valores de CI₅₀. Para el ajuste de las curvas se utilizaron cinco concentraciones.

La Tabla B reseña los valores de CI₅₀ obtenidos (nM):

ES 2 760 507 T3

| Compuesto | Cl ₅₀ pAkt_S473 (nM) | Cl ₅₀ pAkt_Thr308 (nM) |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 26 | 275 | ~62 |
| 24 | 49 | 15 |
| 23 | ~79 | ~68 |
| 1 | 9 | ~4 |
| 20 | ~34 | ~20 |
| 22 | 45 | ~26 |
| 3 | ~89 | 66 |
| 19 | 50 | 54 |
| 2 | 6 | ~4 |
| 4 | 18 | ~33 |
| 5 | ~132 | 71 |
| 17 | 65 | 58 |
| 15 | 30 | ~41 |
| 6 | 40 | ~13 |
| 7 | 4 | 3 |
| 8 | 25 | ~20 |
| 9 | 76 | ~39 |
| 10 | ~42 | ~48 |
| 11 | 10 | 7 |
| 12 | 85 | ~87 |
| 13 | 28 | 44 |
| 14 | 68 | 69 |
| 16 | 38 | 28 |
| 18 | 95 | 51 |
| 25 | 214 | 234 |
| 21 | 107 | ~69 |
| 27 | 62 | 43 |
| 29 | >513 | >513 |
| 28 | >513 | >513 |
| 30 | 4 | 4 |
| 35 | 27 | 18 |

| Compuesto | Cl ₅₀ pAkt_S473 (nM) | Cl ₅₀ pAkt_Thr308 (nM) |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 36 | ~73 | ~50 |
| 37 | 158 | 141 |
| 38 | 54 | 31 |
| 39 | 44 | 38 |
| 40b | 214 | 105 |
| 31 | 117 | 66 |
| 32 | 91 | 74 |
| 33 | 120 | 100 |
| 34 | 87 | ~74 |
| 41 | 60 | 18 |
| 42 | 117 | 55 |
| 43 | 10 | 17 |
| 44 | 316 | 145 |
| 45 | >513 | >513 |

Ejemplos de composiciones

“Ingrediente activo” (i.a.), tal como se utiliza a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

5 Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

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

2. Suspensión

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

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

3. Inyectable

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

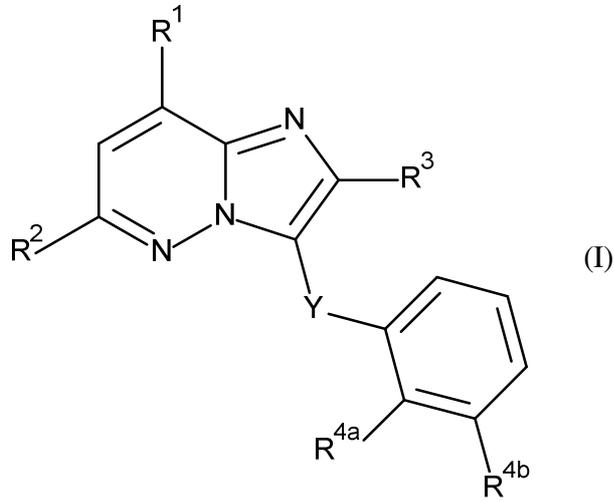
20 *4. Pomada*

| | |
|---------------------|----------------|
| Principio activo | de 5 a 1000 mg |
| Alcohol estearílico | 3 g |
| Lanolina | 5 g |
| Petróleo blanco | 15 g |
| 25 Agua | hasta 100 g |

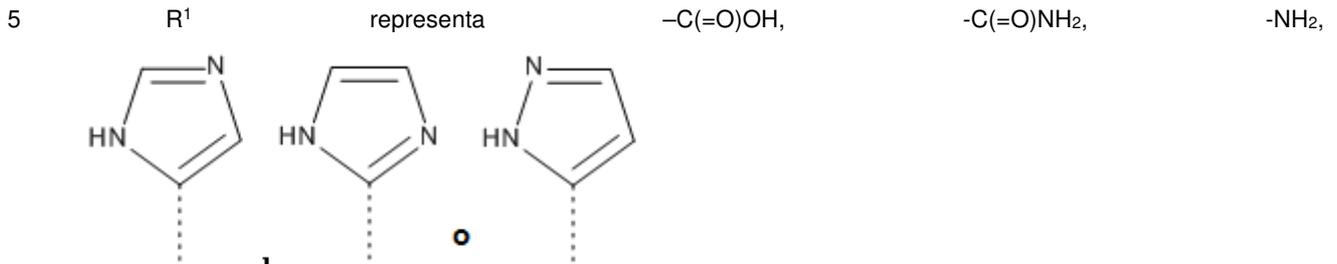
En este Ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

REIVINDICACIONES

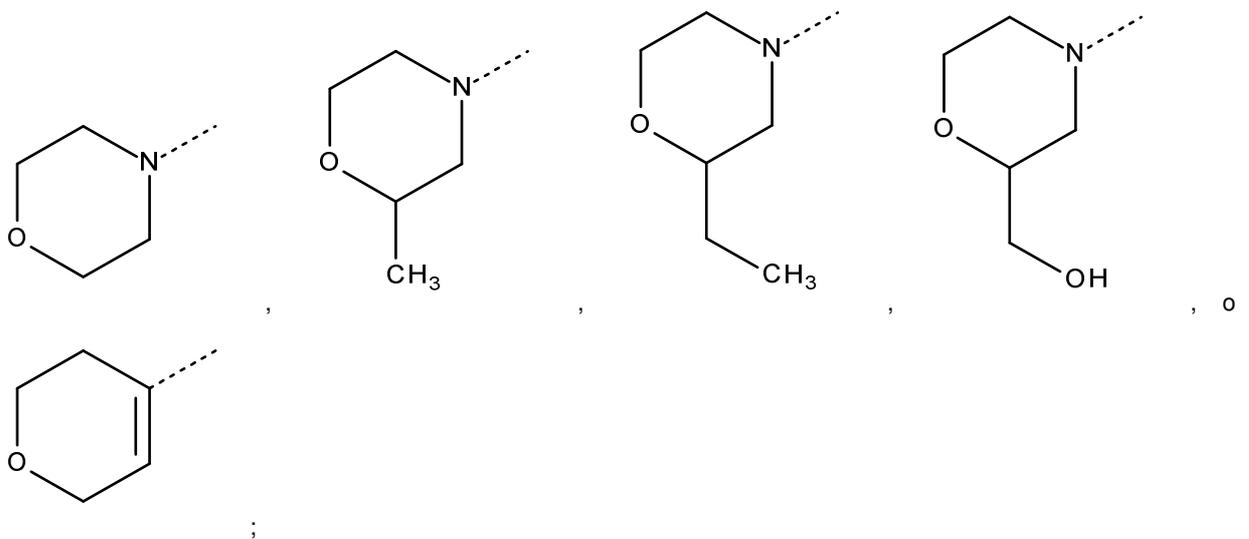
1. Un compuesto de Fórmula (I)



un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en donde



R^2 representa



10 R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1 , $-O-C(=O)-$ alquil $C_{1-4}-Het^1$, $-C(=O)-Het^1$ y $-NH-C(=O)-Het^1$;

-CH(OH)-CH₂-Het¹; o alquilo C₁₋₄ sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het¹;

Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄,

5

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxil y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

10

Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un sustituyente alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxil, o con un sustituyente hidroxil;

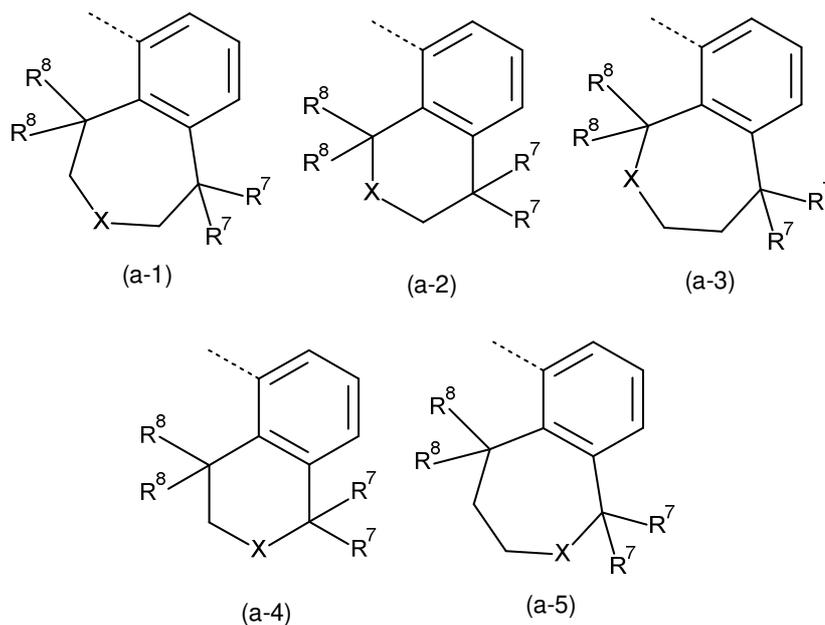
Y representa -CH₂- o -NH-;

15

R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR⁵R⁶ y Het^a;

R^{4b} representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5):



20 X representa -NH-, -O- o -N(alquil C₁₋₃)-;

ambos sustituyentes R⁷ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; o ambos sustituyentes R⁷ se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

25

ambos sustituyentes R⁸ son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o ambos sustituyentes R⁸ se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

5 cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el anillo B;

10 Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄, con un sustituyente alquilo C₁₋₄ y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

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

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

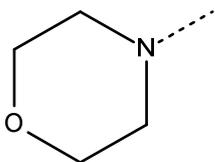
R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes -NR⁵R⁶;

15 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH.

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

R² representa



20 R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹, -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het¹, -C(=O)-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹; o

-CH(OH)-CH₂-Het¹;

25 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

30 Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo;

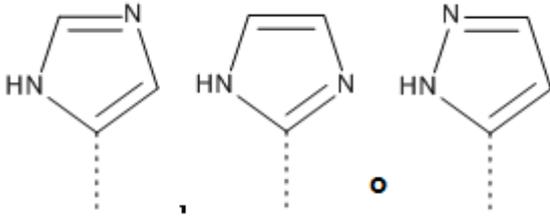
R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

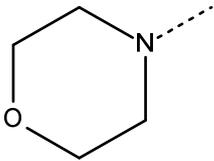
p representa 2.

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

R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² representa



R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het¹ y -C(=O)-Het¹;

- 5 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;
- 10

Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N;

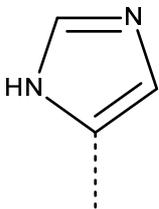
R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

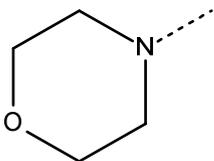
- 15 p representa 2.

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

R¹ representa -NH₂, o



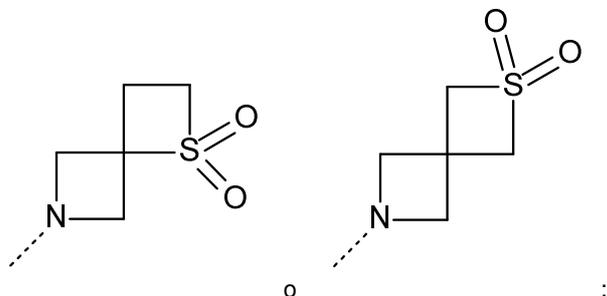
R² representa



20

R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un Het¹;

Het¹ representa



R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

5 R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y representa -CH₂-.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂ o -NH₂.

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

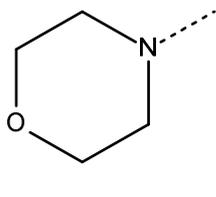
R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

10 R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

R¹ representa -NH₂;

R² representa



15 R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -O-C(=O)-alquil C₁₋₄-Het¹ y -NH-C(=O)-Het¹; o

-CH(OH)-CH₂-Het¹;

20 Het¹ representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ e hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A;

Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)_p y N;

25 Y representa -CH₂-;

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

p representa 2.

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

Y representa -NH-.

11. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

13. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad o afección es cáncer.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o afección es cáncer de próstata.