

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 051**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015 PCT/EP2015/080604**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16097347**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15810784 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3233862**

54 Título: **Derivados de imidazopiridazina como inhibidores de PI3K β**

30 Prioridad:

19.12.2014 EP 14199322

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

18.05.2020

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 2 761 051 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 como inhibidores de PI3K β

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de imidazopiridazina sustituidos útiles como inhibidores de PI3K β . La invención se refiere además a procesos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un principio activo así como el uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

10 Hay tres clases de fosfoinositida-3-quinasas (PI3K): clase I, clase II y clase III. Las PI3K de clase I son las más asociadas con cáncer humano [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Las fosfoinositida-3-quinasas de clase I (PI3K) se dividen en 2 subclases: clase I_A, compuesta de una subunidad catalítica p110 (p110a, p110b o p110d) y una subunidad reguladora de p85 (p85a, p55a y p50a, p85b o p55g) y PI3K de clase I_B representada por la subunidad catalítica p110g y las subunidades reguladoras p101 y p84 [B. Vanhaesebroeck y M.D. Waterfield (1999) *Experimental Cell Research.*, 253, 239-254]. Las PI3K de clase I_A se activan en una diversidad de tumores sólidos y no sólidos mediante mutación o supresión del supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) o en el caso de p110a por mutaciones activadoras [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. PI3K también pueden activarse por tirosina quinasas receptoras (RTK); p110b puede activarse 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 lo que conduce a la generación de fosfatidil, 3, 4, 5-trifosfato (PIP3) [Zhao L., Vogt P. K. (2008) *Oncogene* 27, 5486–5496]. PTEN antagoniza la actividad de las PI3K mediante la desfosforilación de PIP3 [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 activación de PI3K o mantenida por la inactivación de PTEN se une con un subconjunto de dominios de unión a lípidos en dianas corriente abajo tales como el dominio de homología de pleckstrina del oncogén Akt reclutándolo de este modo 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 está en 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 (2008) *Oncogene* 27; 2276].

30 Varios estudios sugieren un papel clave para p110b en tumores deficientes en PTEN. Por ejemplo la supresión genética de p110b, pero no p110a, es capaz de bloquear la formación de tumores y la activación de Akt conducida por 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 otros estudios han mostrado que un subconjunto de líneas celulares tumorales humanas deficientes en PTEN es sensible a la inactivación de p110b en lugar 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 por expresión reducida se produce frecuentemente en cánceres humanos tales como GBM, cánceres endometriales, de pulmón, de mama y cáncer de próstata entre otros [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075].

40 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 terapia antitrombótica. Se ha indicado en modelos de ratón que la inhibición de PI3K β puede prevenir los contactos de adhesión de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ estables que eliminan la formación de trombos oclusivos sin prolongación del tiempo de sangrado [S. P. Jackson *et al.* (2005) *Nature Medicine.*, 11, 507-514].

45 Además, la ruta de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K)/AKT se activa frecuentemente durante la progresión de cáncer de próstata (PCa) mediante pérdida o mutación del gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). Después de la ruta del receptor de andrógenos (AR), es el segundo conductor principal de crecimiento de PCa. La combinación con terapia hormonal mejoró la eficacia de agentes dirigidos a PI3K/AKT en modelos de PCa negativos para PTEN. La regulación positiva de genes diana de AR tras la inhibición de PI3K/AKT sugiere una interacción compensatoria entre las rutas de PI3K–AR que, para tratamiento de eficacia óptima podría requerir codirección 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 los inhibidores de PI3K β pueden combinarse provechosamente con terapias anti andrógenos incluyendo antagonistas de receptor de andrógenos e inhibidores de biosíntesis de andrógenos en cánceres de próstata negativos para PTEN.

El documento WO 2009/060197 desvela imidazopiridazinas para su uso como inhibidores de proteína quinasa.

55 El documento WO 2012/116237 desvela entidades heterocíclicas que modulan la actividad PI3 quinasa.

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

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

El documento WO 2011/022439 desvela entidades heterocíclicas que modulan la actividad PI3 quinasa.

El documento WO 2008/014219 describe derivados de tiozolidinediona como inhibidores de PI3 quinasa.

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

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

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

El documento US 2013/0157977 se refiere a derivados de ácido borónico de bencimidazol como inhibidores de PI3 quinasa.

10 El documento WO 2007/038314 desvela compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de quinasa.

El documento WO 2008/030579 describe moduladores de IRAK quinasa.

Los documentos WO 2009/091374 y WO 2008/008539 se refieren a derivados heterocíclicos fusionados para profilaxis y tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por HGF.

El documento WO 2014/078211 desvela compuestos heteroaromáticos como moduladores de PI3 quinasa.

15 El documento WO 2008/138834 se refiere a imidazopiridazinas sustituidas como inhibidores de quinasa de lípidos PI3K.

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

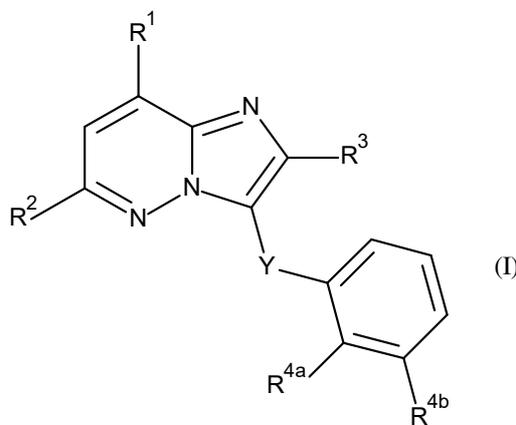
El documento WO 2011/047770 desvela derivados de pirazolopirimidina como inhibidores de PI3K.

20 Existe por lo tanto una fuerte necesidad de inhibidores de PI3K β quinasa novedosos para abrir de este modo nuevas vías 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.

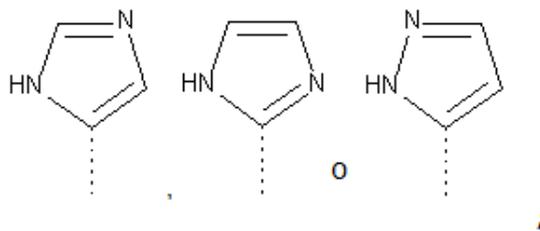
Compendio de la invención

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

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)

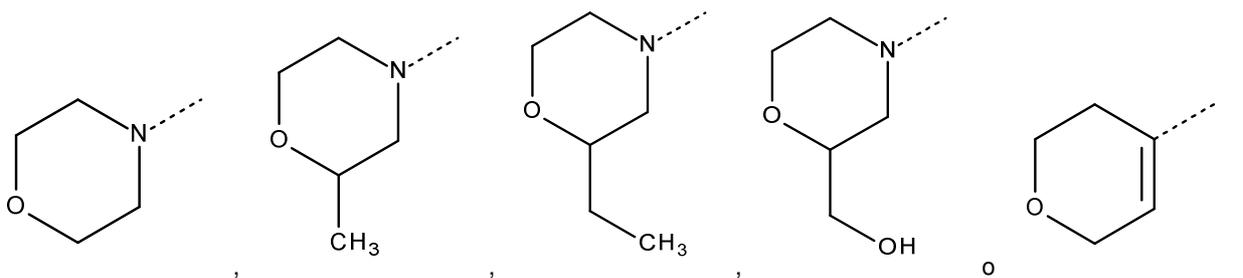


30 sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

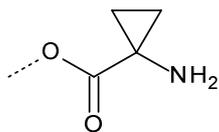


R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,

R² representa



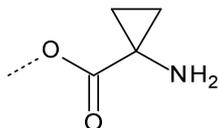
5 R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R⁹; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-OH, -(C=O)-NH-alquilo C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo



C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄-Ar,

y -NH-alquilo C₁₋₄-OH;

R⁹ representa halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo



10 C₁₋₄-Ar,

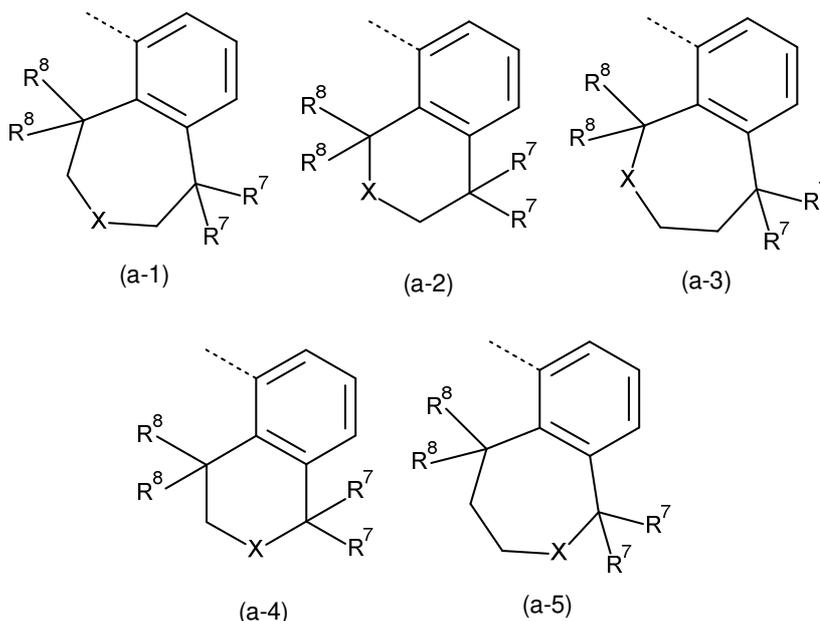
o -NH-alquilo C₁₋₄-OH;

Y representa -CH₂- o -NH-;

R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre el 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;

15 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(alquilo C₁₋₃)-;

5 ambos sustituyentes R⁷ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor 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;

ambos sustituyentes R⁸ son iguales y se seleccionan entre el 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;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

15 cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado 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 Anillo B al que están unidos;

20 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 entre 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;

p representa 1 o 2;

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

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

30 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían PI3Kβ, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades tales como cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades de riñón, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden experimentar metabolismo a una forma más activa *in vivo* (profármacos).

En vista de las propiedades farmacológicas mencionadas anteriormente de los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para su uso como un medicamento.

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

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la producción de un medicamento para la inhibición de PI3K β , para el tratamiento o la prevención del cáncer.

10 La presente invención se describirá ahora más detalladamente. En los siguientes fragmentos, 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

15 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.

20 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 donde 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.

25 El experto comprenderá que la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el átomo o radical indicado en la expresión usando "opcionalmente sustituido" puede o no estar sustituido (esto significa sustituido o sin sustituir, respectivamente).

30 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.

Será evidente para la persona experta que, a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto, un sustituyente en un grupo heterocíclico puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo.

35 El sufijo "C_{x-y}" (donde x e y son número enteros), como se usa en el presente documento, 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.

Será evidente para la persona experta que S(=O)₂, (SO₂) o SO₂ representa un resto sulfonilo.

40 El término "halo", como un grupo o parte de un grupo, es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto.

45 La expresión "alquilo C₁₋₆", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un número comprendido 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 el presente documento. 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.

50 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 donde 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 indica en la

presente. Cuando se usa 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.

5 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-metiletilo, butilo y sus isómeros (p. ej., *n*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo) y similares.

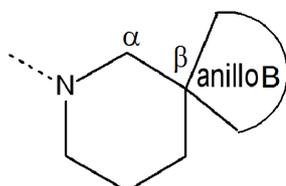
10 La expresión "alquilo C₁₋₃", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un número comprendido entre 1 y 3. Los grupos alquilo C₁₋₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₃ pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. Cuando se usa 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. Alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono, y por tanto incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, y similares.

15 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 (como sucede por ejemplo en las definiciones de Het^a y el Anillo B); en una realización particular es un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre 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 entre O, S, S(=O)_p y N.

20 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, morfolino, piperidino, pirrolidino, 1,1-dioxido-tetano, 1,1-dioxido-tiomorfolino, piperazino, dioxolano, oxazolidino, oxetano, tetrahidrofuranóilo, y similares.

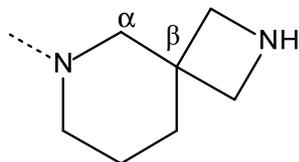
Het^a puede estar unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono del anillo disponible o heteroátomo de anillo según sea adecuado, si no se especifica lo contrario.

25 Será evidente que cuando dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en la definición de Het^a se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos al Anillo B, se forma un resto espiro. Por ejemplo, cuando Het^a representa 1-piperidino en donde dos sustituyentes en el átomo de carbono en la posición β se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos al Anillo B, se forma el siguiente resto espiro:

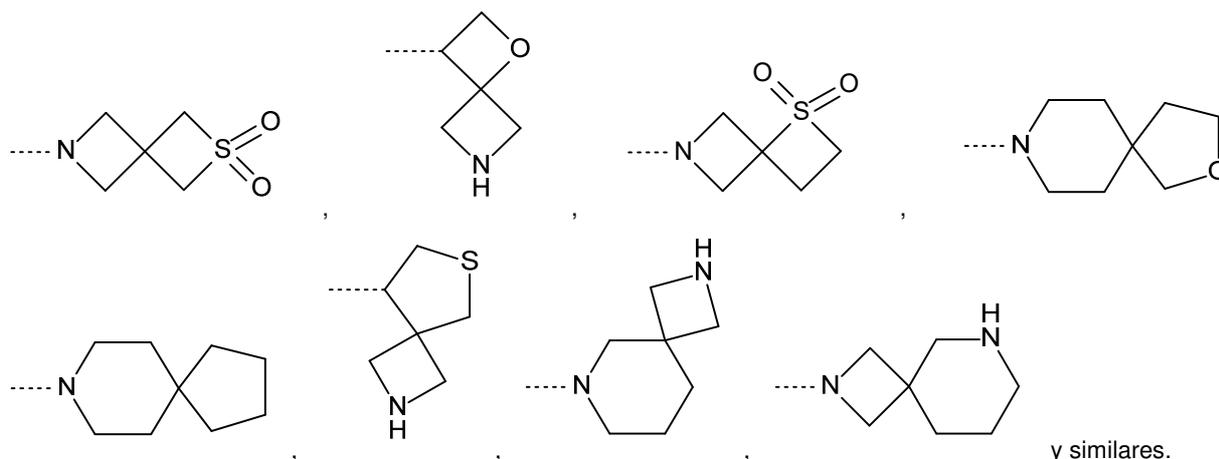


;

30 en particular si en el ejemplo anterior en el Anillo B representa 3-azetidino, se forma el siguiente resto espiro:



Los ejemplos de tales restos espiro, incluyen, pero sin limitación



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

- 5 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.

- 10 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.

- 15 Se pretende que el término "tratamiento", como se utiliza en la presente, 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", como se usa en el presente documento, se pretende que incluya los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

- 20 Tal como se utiliza en la presente, 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.

- 25 Siempre que uno de los sistemas de anillo, esté sustituido con uno o más sustituyentes, dichos sustituyentes podrán reemplazar, a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir de contexto, cualquier átomo de hidrógeno unido al carbono o átomo de nitrógeno del sistema de anillo.

Anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, se pretende que la expresión "compuesto de Fórmula (I)" incluya los estereoisómeros y las formas tautoméricas del mismo.

- 30 Los términos y expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en lo sucesivo en el presente documento 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.

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

- 35 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. Se pretende que todas las formas atropisómeras de los compuestos de Fórmula (I) queden incluidas en el alcance de la presente invención.

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 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.

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 donde 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 donde hagan rotar el plano de la luz polarizada.

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 se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, (R), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, E, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Se pretende que tales formas, en la medida que puedan existir, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Por ejemplo, será evidente para el experto que cuando R¹ representa



también se incluye .

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, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, 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. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido 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. A la inversa, la forma de sal puede convertirse en la forma ácida libre mediante tratamiento con ácido.

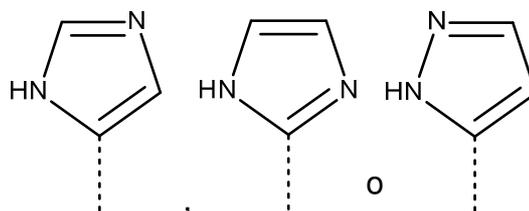
5 El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar, así como N-óxidos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

10 Los compuestos de la invención según se preparan en los procesos descritos más adelante pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera 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.

15 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 radioactivo 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 radioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radioactivo es ^2H .

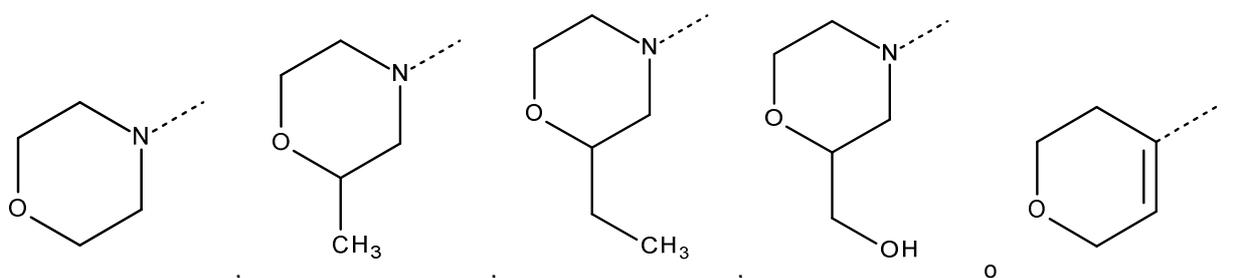
En particular, se pretende que los compuestos deuterados queden incluidos dentro del alcance de la presente invención.

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

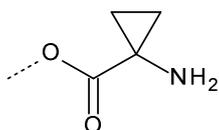


25 R^1 representa $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, ;

R^2 representa



30 R^3 representa alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{NH}(\text{SO}_2)$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -alquil C_{1-4} - SO_2 - CH_3 , $-\text{NH}$ -alquil C_{1-4} - SO_2 - CH_3 , $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -alquil C_{1-4} - OH , $-(\text{C}=\text{O})$ - NH -alquil C_{1-4} - OH , $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -



$\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alquil C_{1-4} -Ar,

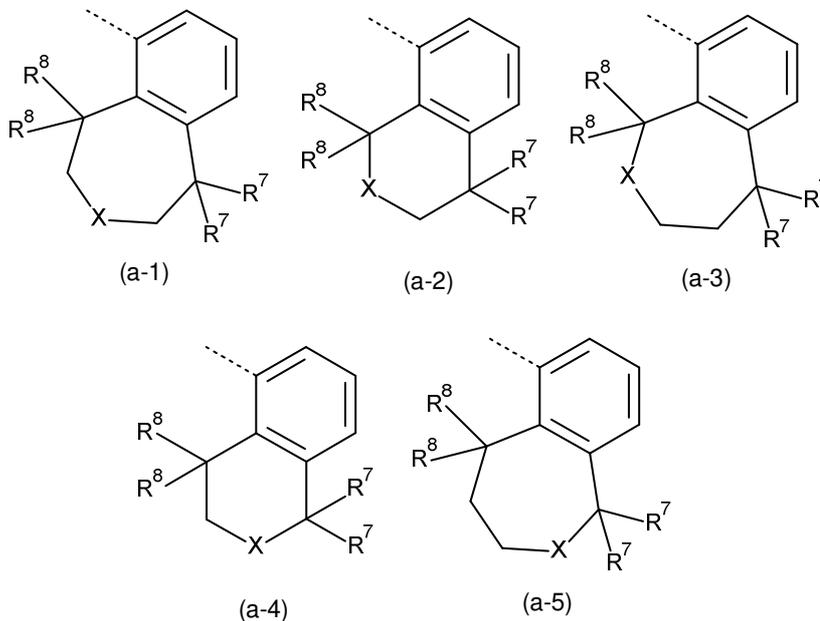
y $-\text{NH}$ -alquil C_{1-4} - OH ;

Y representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-$;

R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het^a o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 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):



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

ambos sustituyentes R⁷ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor 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;

10 ambos sustituyentes R⁸ son iguales y se seleccionan entre el 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;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

15 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;

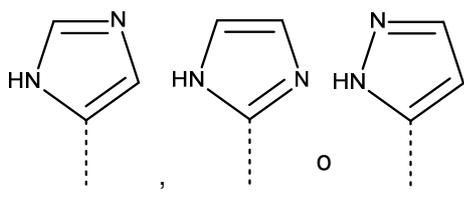
20 el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros 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;

25 p representa 1 o 2;

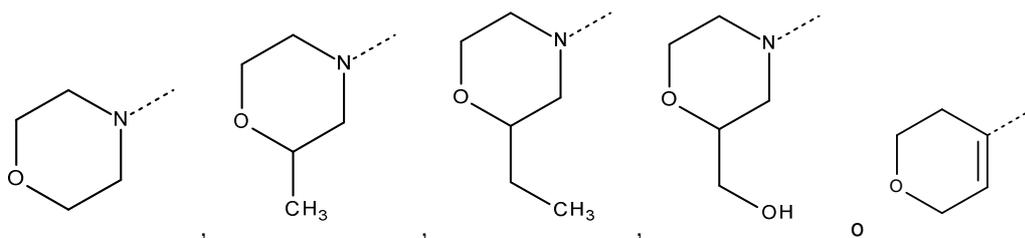
y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

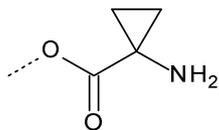
R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² representa

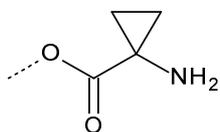


5 R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -(C=O)-NH-alquil C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo



C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar, y -NH-alquil C₁₋₄-OH;

R^q representa halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-



10 alquil C₁₋₄-Ar, o -NH-alquil C₁₋₄-OH;

Y representa -CH₂- o -NH-;

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el 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;

15 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- u -O-;

ambos sustituyentes R⁷ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

ambos sustituyentes R⁸ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

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;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

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;

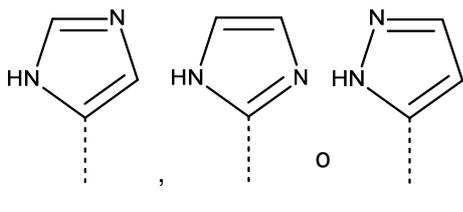
el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un S(=O)₂;

p representa 1 o 2;

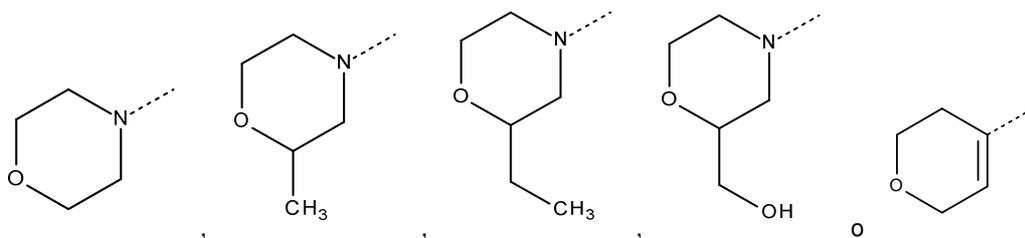
y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,

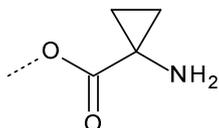


R² representa



10

R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-OH, -(C=O)-NH-alquilo C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-



CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄-Ar,

y -NH-alquilo C₁₋₄-OH;

15 Y representa -CH₂- o -NH-;

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el 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;

20 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- u -O-;

ambos sustituyentes R⁷ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

ambos sustituyentes R⁸ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

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

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

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

30 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, -alquilo 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;

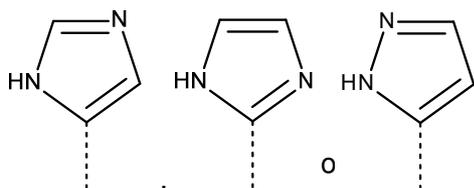
el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un S(=O)₂;

5 p representa 1 o 2;

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

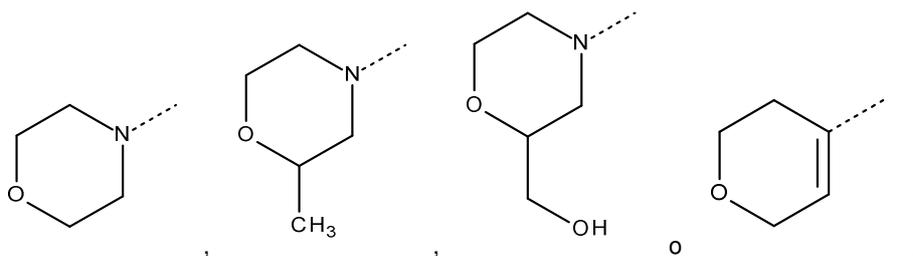
En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

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



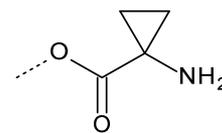
10 ;

R² representa



R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-

15 alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄-Ar, alquilo C₁₋₄-OH;



y -NH-

R^q representa -NH₂;

Y representa -CH₂- o -NH-;

20 R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el 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 fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-2) o (a-4);

X representa -NH- o -N(alquilo C₁₋₃)-;

25 ambos sustituyentes R⁷ son hidrógeno;

ambos sustituyentes R⁸ son hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un -OH;

Ar representa fenilo;

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(=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 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;

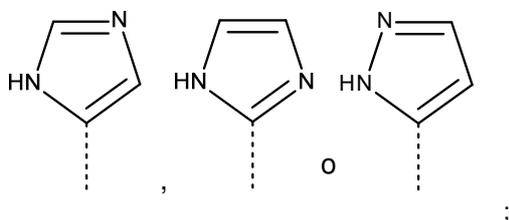
el Anillo B representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene un S(=O)_p;

p representa 2;

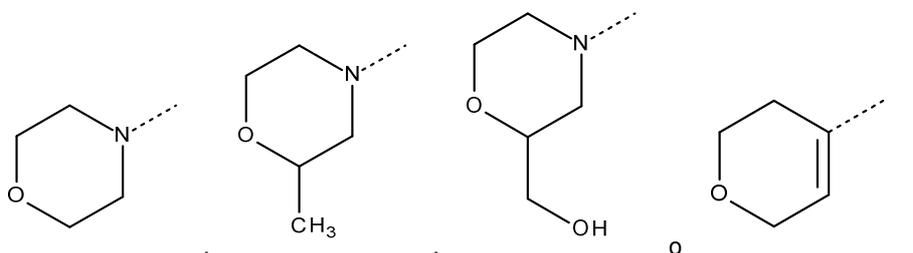
10 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

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

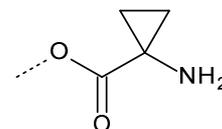


15 R² representa



R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-

20 alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄-Ar, alquilo C₁₋₄-OH;



y -NH-

R^q representa -NH₂;

Y representa -CH₂- o -NH-;

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

25 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 fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-2) o (a-4);

X representa -NH-;

ambos sustituyentes R⁷ son hidrógeno;

30 ambos sustituyentes R⁸ son hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un -OH;

Ar representa fenilo;

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(=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 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;

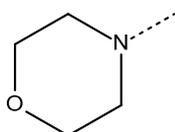
10 el Anillo B representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene un S(=O)_p;

p representa 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

15 R¹ representa -NH₂;



R² representa ;

R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -OH o halo; en particular R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -OH;

R^q representa -NH₂;

20 Y representa -CH₂-;

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente Het^a;

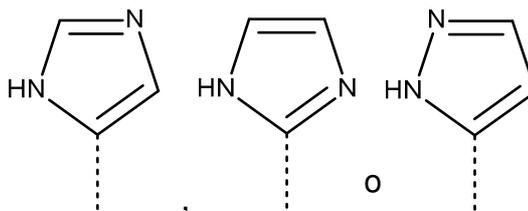
R^{4b} representa halo o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25 cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, 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 hidroxi y alquilo C₁₋₄ sustituido con un hidroxi;

p representa 1 o 2;

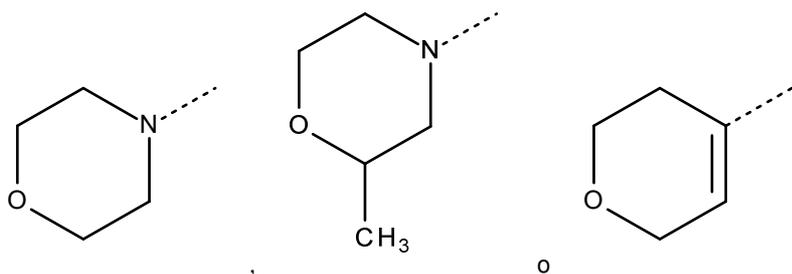
y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

30 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; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃ y -NH-alquil C₁₋₄-OH;

Y representa -CH₂- o -NH-;

5 R^{4a} representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes Het^a;

R^{4b} representa 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 fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2);

X representa -NH-;

ambos sustituyentes R⁷ son hidrógeno;

10 ambos sustituyentes R⁸ son hidrógeno;

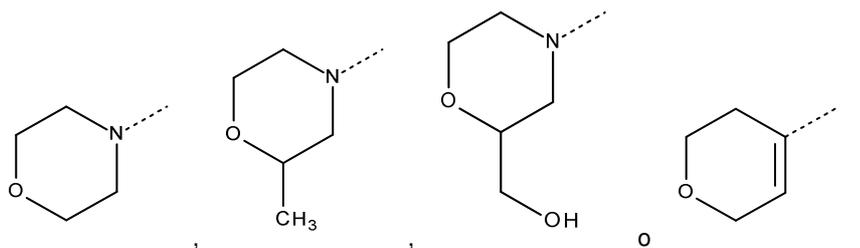
cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S(=O)_p y N;

p representa 2;

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

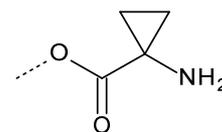
15 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquier otra de las realizaciones en las que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) R² representa



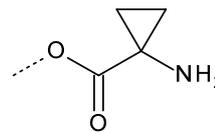
20 (ii) R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R⁹; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-

alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar, alquil C₁₋₄-OH; y R⁹ representa -NH₂;



y -NH-

25 en particular R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋



$4\text{-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-alquilo C}_{1-4}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-alquil C}_{1-4}\text{-Ar}$,
OH;

y $-\text{NH}\text{-alquil C}_{1-4}$

(iii) R^{4a} representa alquilo C_{1-4} , Het^a o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ y Het^a ;

5 R^{4b} representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

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

(iv) X representa $-\text{NH}-$;

(v) ambos sustituyentes R^7 son hidrógeno;

10 (vi) ambos sustituyentes R^8 son hidrógeno;

(vii) R^5 representa hidrógeno;

(viii) R^6 representa alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{OH}$;

(ix) Ar representa fenilo;

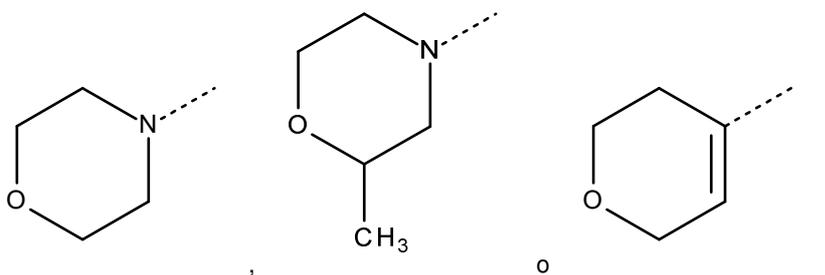
15 (x) cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, $\text{S}(=\text{O})_p$ y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-alquilo C}_{1-6}$, hidroxilo y alquilo C_{1-4} 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;

20 (xi) el Anillo B representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene un $\text{S}(=\text{O})_p$;

(xii) p representa 2.

Otra realización de 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 cualquier otra de las realizaciones en las que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

25 (i) R^2 representa



(ii) R^3 representa alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{-alquilo C}_{1-4}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-alquil C}_{1-4}\text{-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{NH}\text{-alquil C}_{1-4}\text{-SO}_2\text{-CH}_3$ y $-\text{NH}\text{-alquil C}_{1-4}\text{-OH}$;

(iii) R^{4a} representa alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes Het^a ;

30 R^{4b} representa halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

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

(iv) X representa $-\text{NH}-$;

(v) ambos sustituyentes R^7 son hidrógeno;

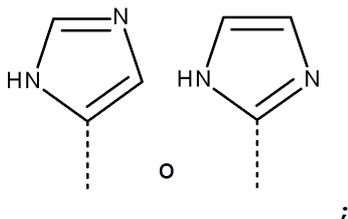
(vi) ambos sustituyentes R^8 son hidrógeno;

(vii) cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S(=O)_p y N;

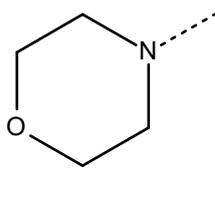
(viii) p representa 2.

5 Otra realización de 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 cualquier otra de las realizaciones en las que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) R^1 representa $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$,



10 (ii) R^2 representa



(iii) R^3 representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente $-OH$; en particular R^3 representa CH_3 o $-CH_2-OH$;

(iv) R^{4a} representa alquilo C₁₋₄; en particular R^{4a} representa metilo;

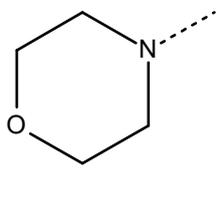
15 R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en particular R^{4b} representa CF_3 .

Otra realización de 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 cualquier otra de las realizaciones en las que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

20 (i) R^1 representa $-NH_2$;

(ii) R^2 representa



(iii) R^3 representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente $-OH$; en particular R^3 representa $-CH_2-OH$;

(iv) Y representa $-CH_2-$;

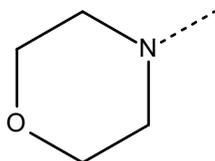
25 (v) R^{4a} representa alquilo C₁₋₄; en particular R^{4a} representa metilo;

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

en particular R^{4b} representa CF_3 .

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 R^1 representa $-NH_2$;

R^2 representa



5 ;

Y representa $-CH_2-$.

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 R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-NR^5R^6$ y Het^a ;

R^{4b} representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

R^{4a} representa alquilo C_{1-4} ; en particular R^{4a} representa metilo;

R^{4b} representa alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en particular R^{4b} representa CF_3 .

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

R^{4a} representa alquilo C_{1-4} ; en particular R^{4a} representa metilo.

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 R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het^a o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OH$, $-NR^5R^6$ y Het^a .

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

30 R^{4b} representa alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en particular R^{4b} representa CF_3 .

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

35 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 R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar junto con el anillo 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) o (a-4); más en particular una estructura de Fórmula (a-2).

40 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

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el 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 fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2) o (a-4).

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 R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el 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.

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

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

R^{4b} representa alquilo C₁₋₄.

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

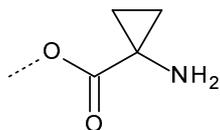
R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en –OH, –NR⁵R⁶ y Het^a;

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

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

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

R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, –OH, –NH₂, –O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, –NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, –NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, –N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, –NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, –N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, –(C=O)-NH-alquil C₁₋₄-OH, –O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, –O-(C=O)-



CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar,

y –NH-alquil C₁₋₄-OH.

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

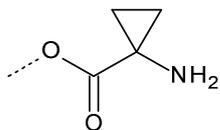
R³ representa alquilo C₁₋₄; –CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, –OH, –NH₂, –NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, –NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, –N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, –NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, –N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, –(C=O)-NH-alquil C₁₋₄-OH y –NH-alquil C₁₋₄-OH;

R^q representa –OH o –NH₂.

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

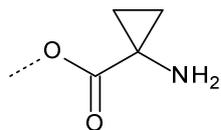
R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, –OH, –NH₂, –O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, –NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, –NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, –N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, –NH-alquil C₁₋₄-SO₂-

CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -(C=O)-NH-alquil C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-



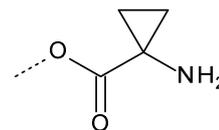
Ar, y -NH-alquil C₁₋₄-OH.

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 R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar,



y -NH-alquil C₁₋₄-OH.

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 R³ representa -CH(OH)-CH₂-R⁹; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -



15 (C=O)-NH-alquil C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar, NH-alquil C₁₋₄-OH.

y -

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

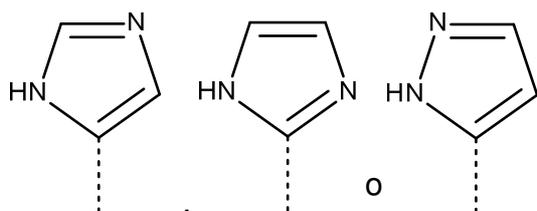
R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

20 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 Y representa -CH₂-.

25 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 Y representa -NH-.

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

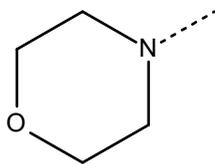


30 ; y

Y representa -NH-.

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

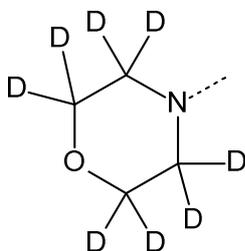
R² representa



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

R² representa



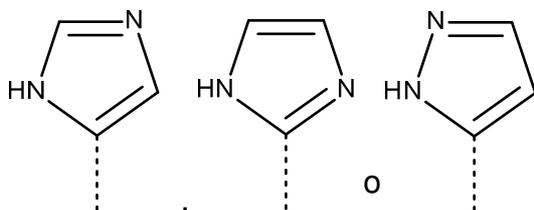
10

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

R³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -OH; en particular R³ representa -CH₂-OH.

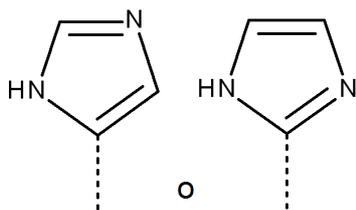
15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,



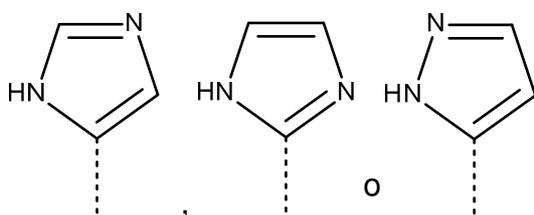
20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R¹ representa -C(=O)NH₂, -NH₂,



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

5 R¹ representa



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 -C(=O)OH, -C(=O)NH₂ o -NH₂.

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 -C(=O)NH₂ o -NH₂.

15 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 -NH₂.

20 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 R^q representa halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄ o -NH-alquil C₁₋₄-OH.

25 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 R^q representa -OH o -NH₂; en particular donde R^q representa -NH₂.

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

30 R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -(C=O)-NH-alquil C₁₋₄-OH y -NH-alquil C₁₋₄-OH;

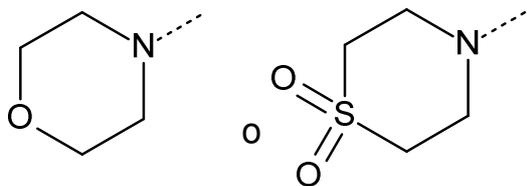
35 en particular en donde R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH y -NH-alquil C₁₋₄-OH;

más en particular en donde R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y -OH;

incluso más en particular en donde R^3 representa alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente $-OH$;
todavía más en particular en donde R^3 representa alquilo C_{1-4} .

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 es aplicable la siguiente condición: cuando Y representa $-NH-$, entonces R^3 representa alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente $-OH$.

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
cada Het^a representa independientemente



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

15 cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, $S(=O)_p$ 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 hidróxi y alquilo C_{1-4} sustituido con un hidróxi;

p representa 1 o 2.

20 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 ambos sustituyentes R^7 son hidrógeno; y en donde ambos sustituyentes R^8 son hidrógeno.

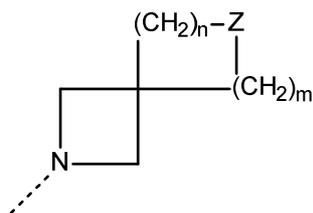
25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

ambos sustituyentes R^7 son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo; y en donde

ambos sustituyentes R^8 son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

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 Het^a representa



35

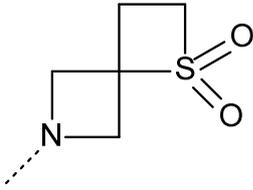
Z representa $-NH-$, $-S-$, $-O-$ o $-S(O)_2-$; en particular Z representa $-S(O)_2-$;

n representa 0, 1 o 2;

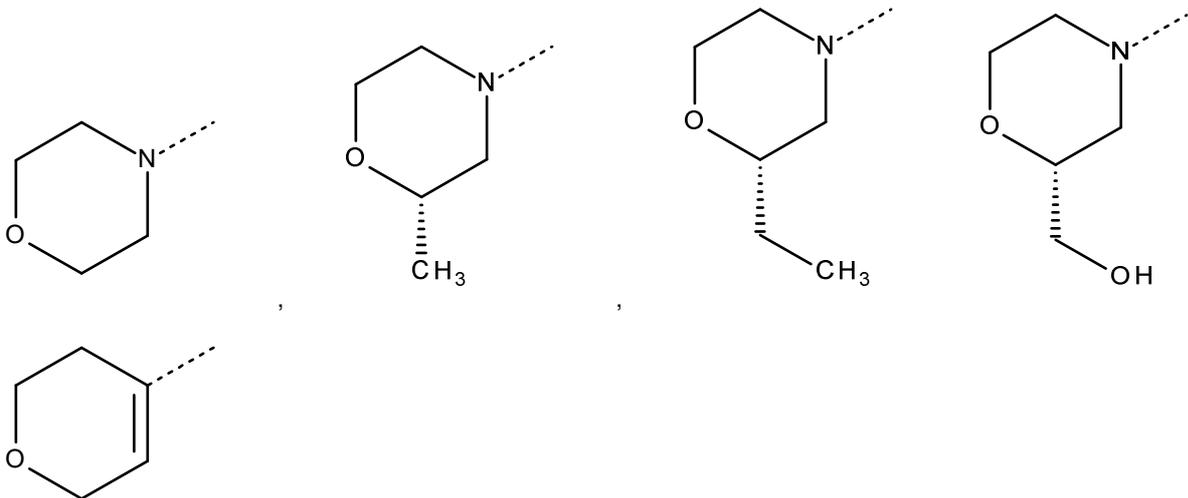
m representa 1, 2 o 3; con la condición sin embargo de que m no tenga el valor 1 cuando n es 0.

En una realización, la presente invención se refiere a 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 Het^a representa

5



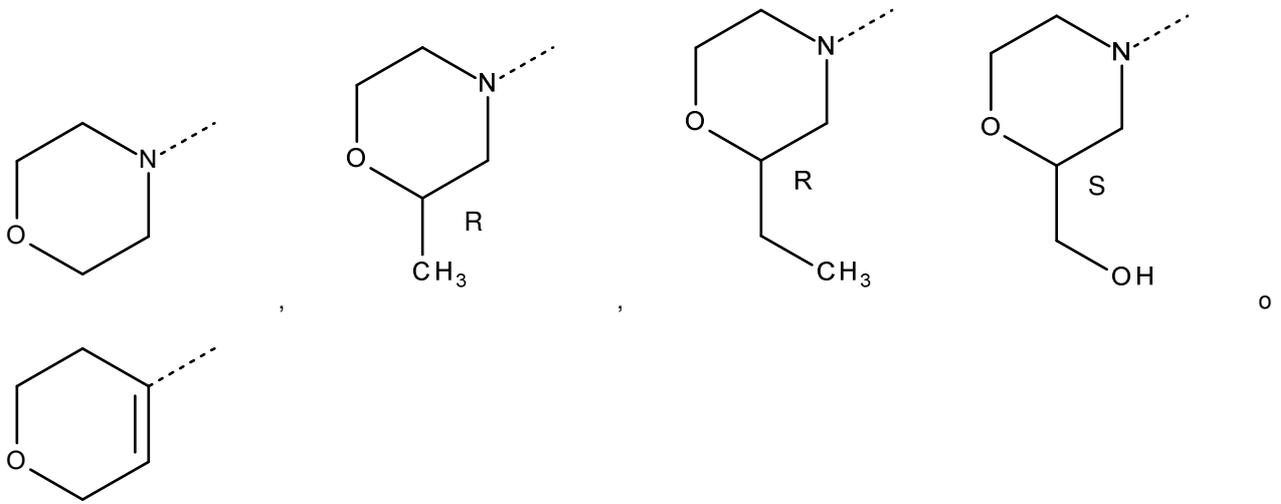
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R² representa



10

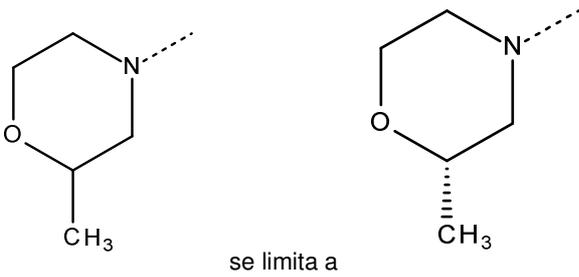
o

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 R² representa



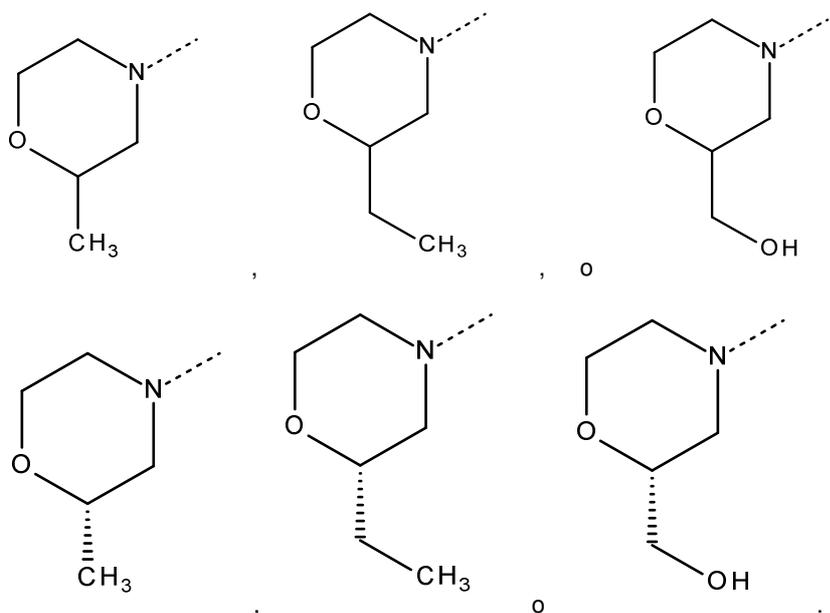
5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R² que 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

R² que representa



se limitan respectivamente a

5 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos 14, 15, 18, 19, 33 y 35, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el compuesto 14, tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 14.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el compuesto 19, tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 19.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el compuesto 33, 15 tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 33.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el compuesto 15, tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 15.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el compuesto 18, tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

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

25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 18.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el compuesto 35,

tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 35.

5 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)

En esta sección, como en todas las otras secciones a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de los mismos como se define en el presente documento.

10 La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe más adelante y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o se preparan por procesos sintéticos convencionales usados comúnmente por los expertos en la materia. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno.

15 Como alternativa, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos, como se describe en los esquemas generales siguientes, combinados con procesos sintéticos convencionales utilizados comúnmente por los expertos en el campo de la química orgánica.

20 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.

El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo en una atmósfera de gas de N₂.

25 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).

30 El experto comprenderá que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones puede usarse calentamiento de microondas en lugar de calentamiento convencional para reducir el tiempo total de reacción.

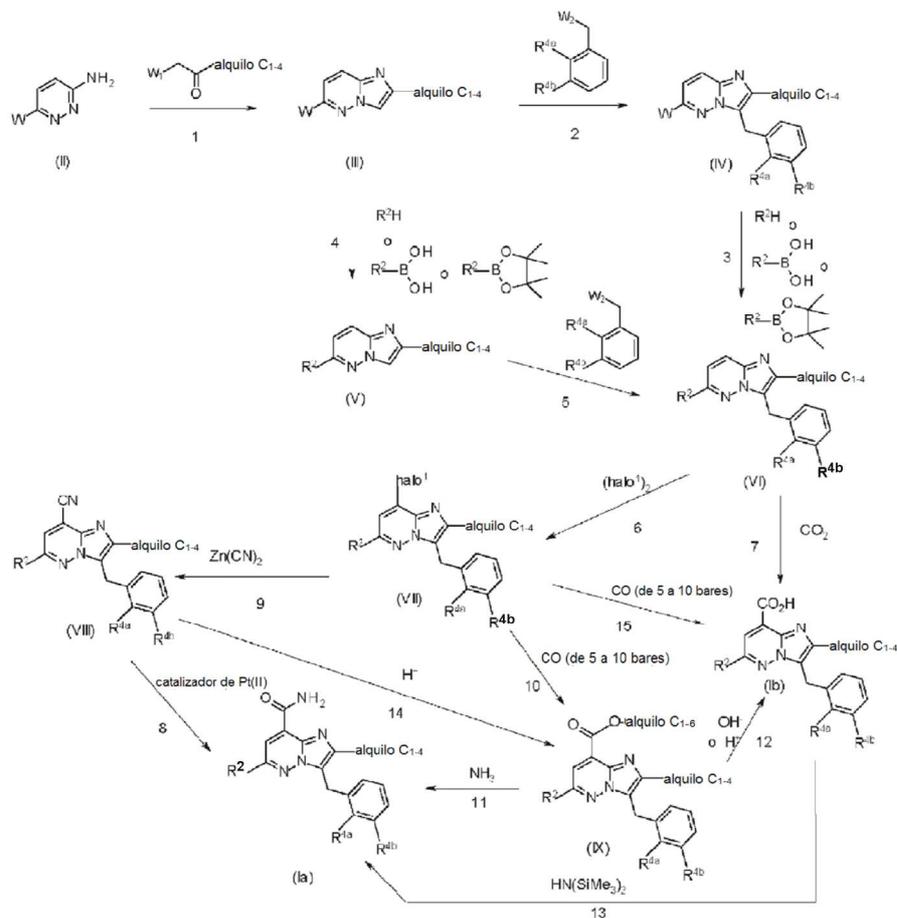
El experto comprenderá que otra secuencia de las reacciones químicas que se muestran en los siguientes Esquemas también podrá dar como resultado el compuesto de Fórmula (I) deseado.

El experto se dará cuenta de que los intermedios y compuestos finales mostrados en los esquemas a continuación pueden funcionalizarse adicionalmente según métodos bien conocidos por el experto en la técnica.

35 Como se ha mencionado anteriormente, el sufijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros), como se usa en el presente documento, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. El experto comprenderá que C₀ corresponde a un enlace covalente. Por tanto, la expresión "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 varía de 1 a 3.

40 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ia); y compuestos de Fórmula (I) donde R¹ es un -C(=O)OH, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ib), puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1, en donde halo¹ se define como Cl, Br o I; W y W₁ representan un grupo saliente tal como Cl, Br, F o I; y W₂ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo Br, Cl o I. Todas las otras variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 1



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

- 5 1: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 90 °C, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dimetoxietano;
- 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 100 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;
- 3: en case de R₂H:
- 10 - Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 120 °C
 - Como alternativa en presencia de un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (Ruphos), un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)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;
- 15 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) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C;
- 20 4: en case de R₂H:
- Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 120 °C
 - Como alternativa 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;

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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C;

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

10 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, tal como por ejemplo a -70 °C;

7: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamida de litio, una fuente adecuada de dióxido de carbono, tal como por ejemplo hielo seco, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a -70 °C;

15 8: 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;

9: en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio ($Pd(PPh_3)_4$), y un disolvente adecuado tal como a por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C;

20 10: en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, 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;

11: en un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 65 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

25 12: 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 metanol/agua;

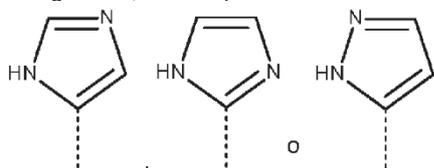
Como alternativa, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;

30 13: en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos adecuado, tal como hexafluorofosfato de 3-óxido 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;

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

35 15: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, una base adecuada, tal como por ejemplo una solución acuosa de Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 120 °C.

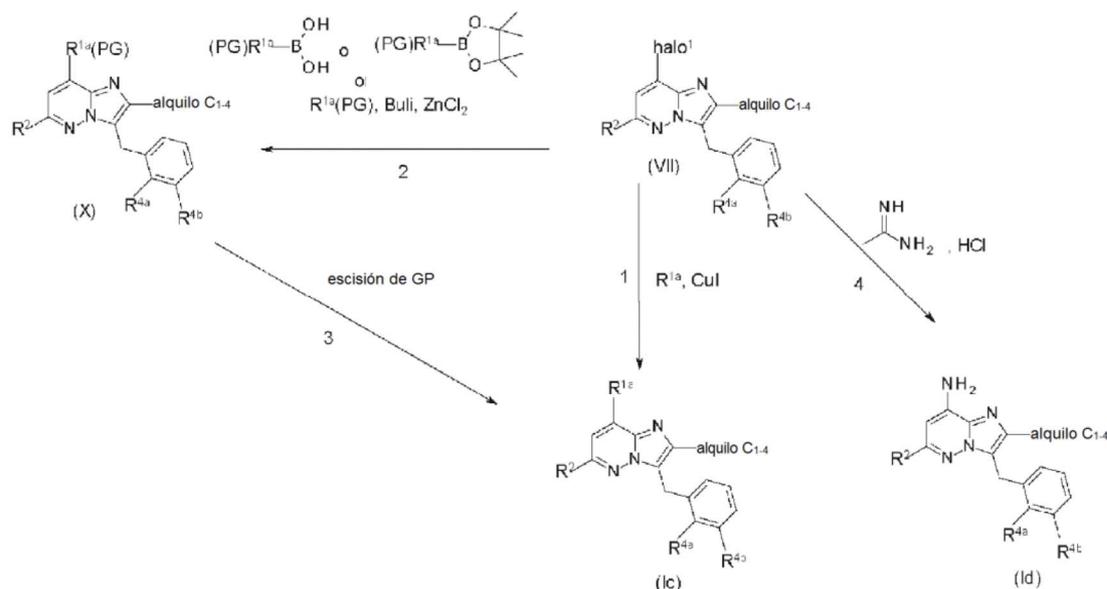
En general, compuestos de Fórmula (I) donde R^1 está restringido a que R^{1a} sea



40 , y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ic); y compuestos de Fórmula (I) donde R^1 es $-NH_2$, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Id), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2 en donde PG es un grupo protector, tal como por ejemplo 2-tetrahidropirano, *N,N*-dimetilsulfonamida, y R^{1a} es como se ha definido anteriormente. Todas las otras variables en el Esquema 2 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

45

Esquema 2



En

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

5 1: 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 por ejemplo 185 °C;

10 2: en case 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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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;

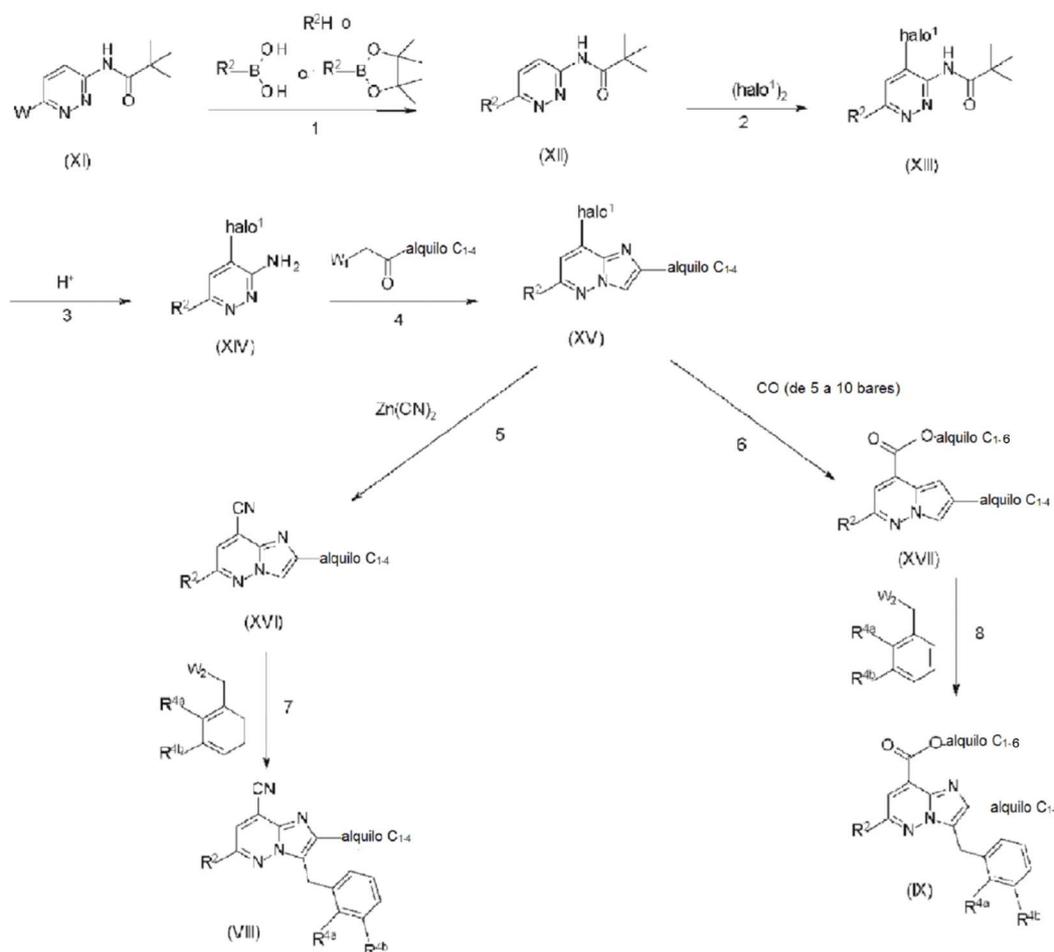
15 En caso de $R^{1a}(PG)$, en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butillitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (VII), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;

3: 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 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 110 °C en un recipiente cerrado herméticamente.

Como alternativa, los intermedios de Fórmula (VIII) y (IX) usados en el Esquema 1 anterior pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3, en donde todas las variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 3



En el esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en case de R_2H :

- 5
- Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 120 °C
 - Como alternativa en presencia de un ligando adecuado, tal como Ruphos, un catalizador adecuado tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3), una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , 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 $R_2B(OH)_2$ 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) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C;
- 2: en presencia de una amina, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, un agente de desprotonación, tal como por ejemplo butilitio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF a una temperatura adecuada que varía de 0 a -78 °C;
- 15
- 3: 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;
- 4: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 90 °C, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dimetoxietano;
- 20
- 5: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C;

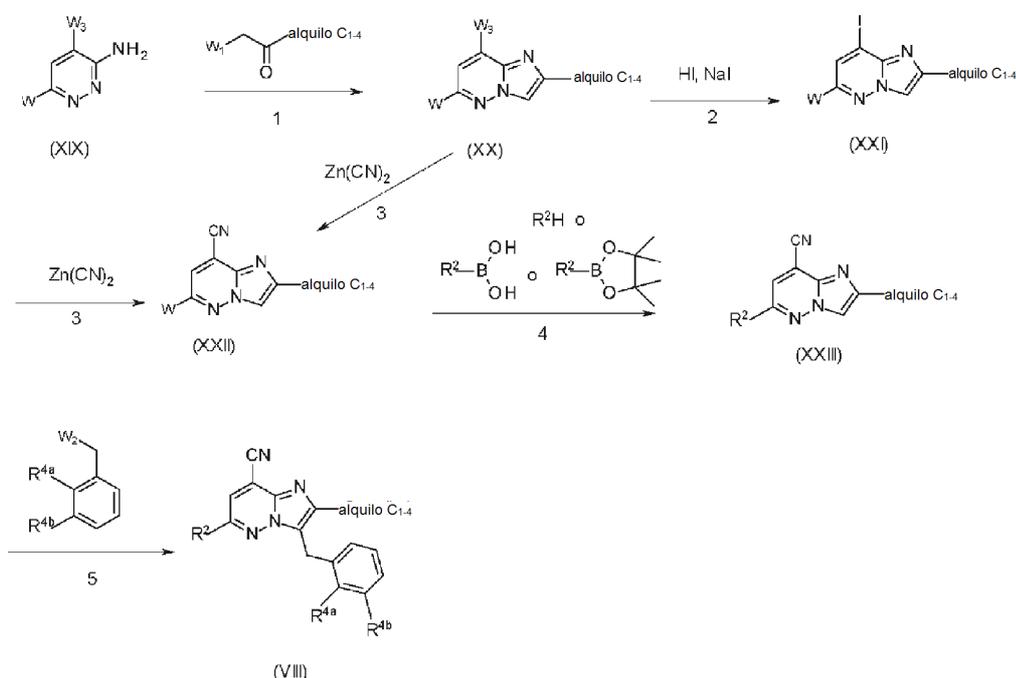
6: en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina (Et₃N), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol o etanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C o 120 °C;

5 7: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 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 cerrado herméticamente;

8: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 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 cerrado herméticamente.

10 Como alternativa, los intermedios de Fórmula (VIII) usados en el Esquema 1 anterior pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4, en donde W₃ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, cloro o yodo.

Esquema 4



En el Esquema 4, se

15 aplican las siguientes condiciones de reacción:

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

2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, y en un tubo cerrado herméticamente en condiciones de microondas, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 160 °C.

20 3: (en caso de que W₃ represente yodo) 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 80 °C;

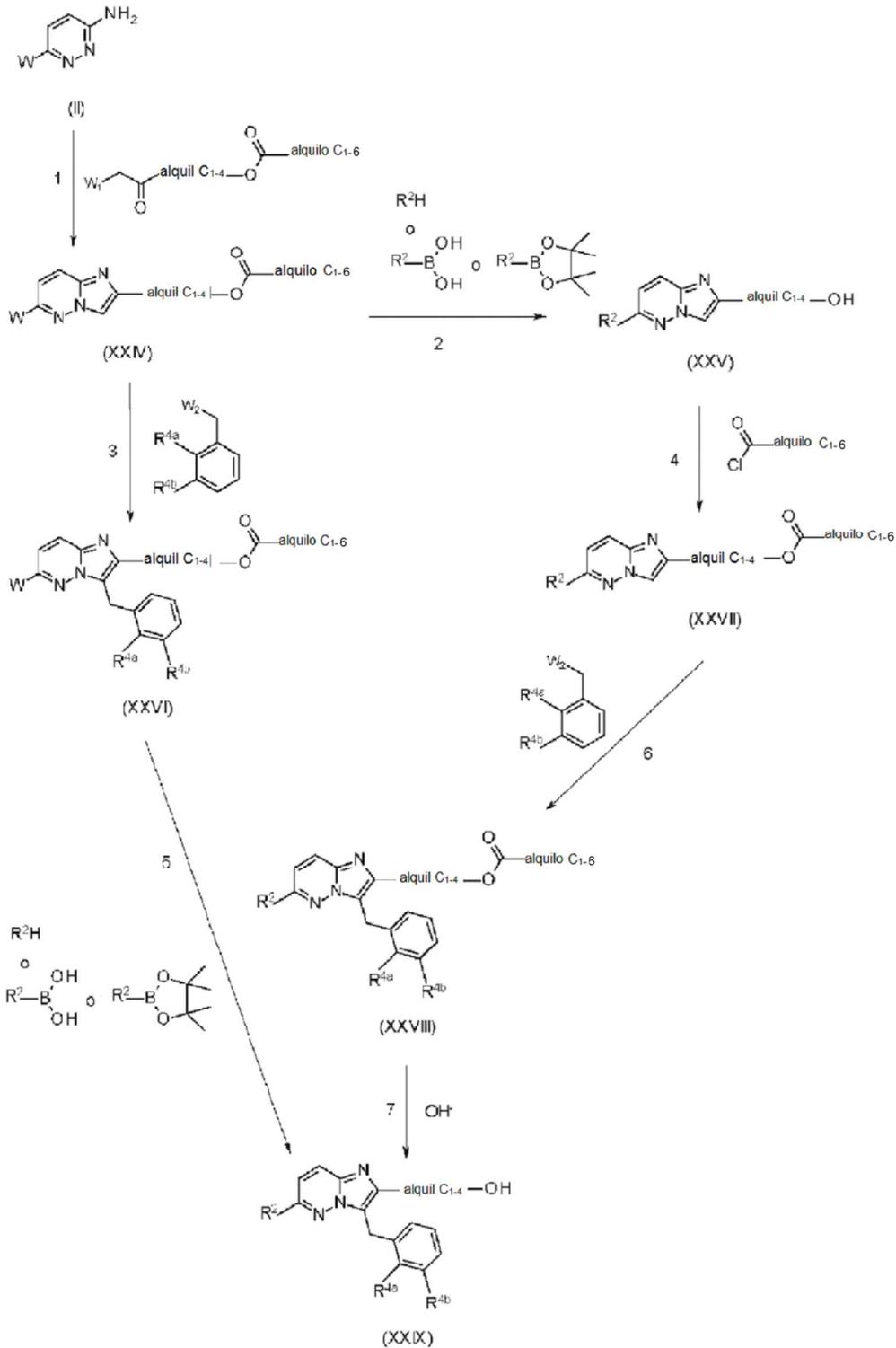
4: en case de R²H: Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 25 °C

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) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C;

30 5: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 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 cerrado herméticamente.

Los intermedios de Fórmula (XXIX) usados en el Esquema 7 siguiente pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5, en donde todas las variables se definen de la manera anterior de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 5



5

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

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 case de R₂H:

- Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 105 °C
- Como alternativa en presencia de un ligando adecuado, tal como Ruphos, un catalizador adecuado tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)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;

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) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C;

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 cerrado herméticamente;

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

5: en case de R₂H:

- Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 120 °C
- Como alternativa en presencia de un ligando adecuado, tal como Ruphos, un catalizador adecuado tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)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;

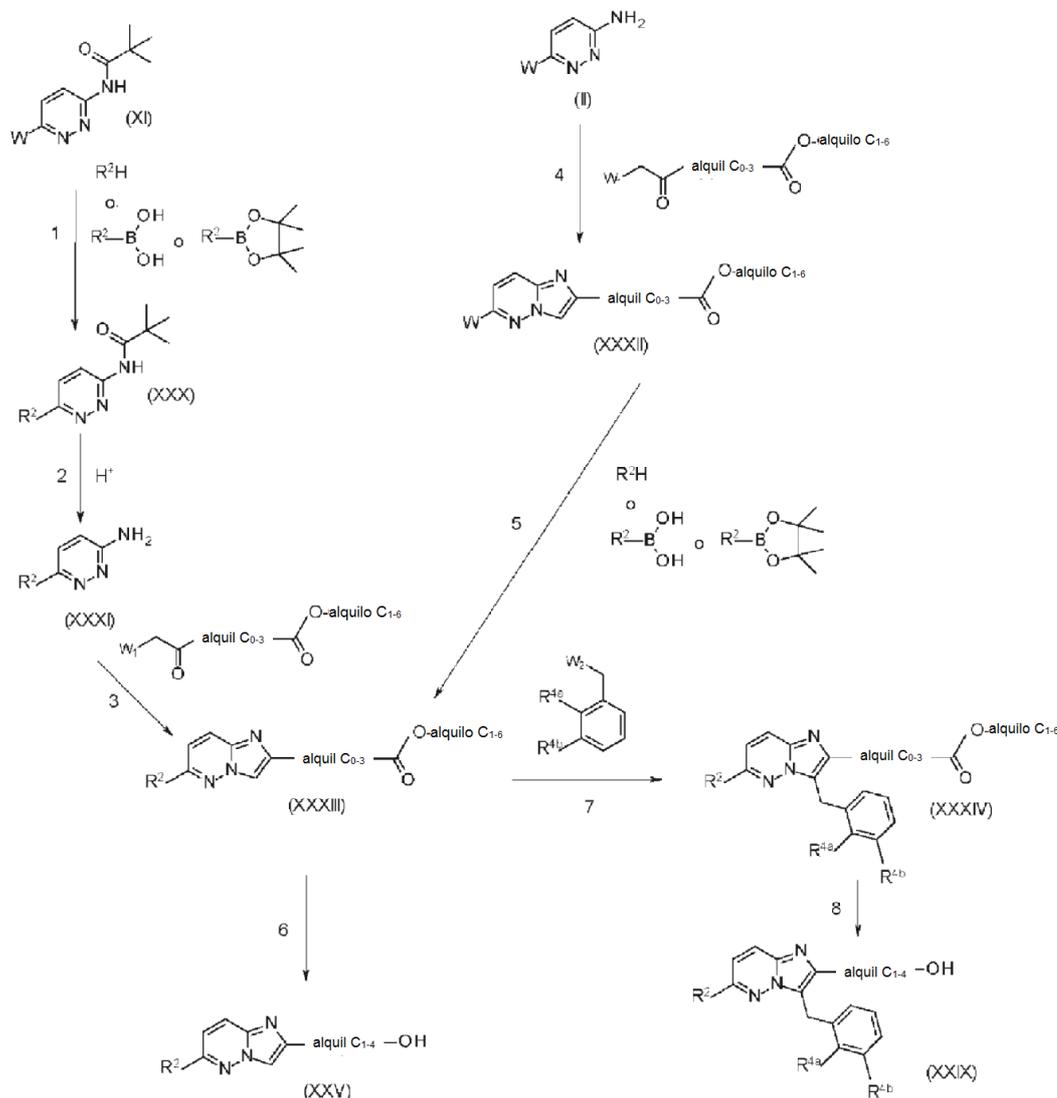
en caso de R₂B(OH)₂ o R₂(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla 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 cerrado herméticamente;

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.

Como alternativa, los intermedios de Fórmula (XXV) y (XXIX) representados en el Esquema 5 anterior pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6, en donde todas las variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 6



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

- 1: en case de R_2H :
- 5
- Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 120 °C
 - Como alternativa en presencia de un ligando adecuado, tal como Ruphos, un catalizador adecuado tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3), una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , 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 $R_2B(OH)_2$ o $R_2(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)$, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C;
- 15
- 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 70 °C o 90 °C, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etanol, *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 etanol, *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano;
- 20
- 5: en case de R_2H , sin ningún disolvente 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) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C;

5 6: en presencia de un reactivo de reducción adecuado, tal como por ejemplo borohidruro potásico 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 reflujo del disolvente basado en el reactivo de reducción;

10 7: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 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 cerrado herméticamente;

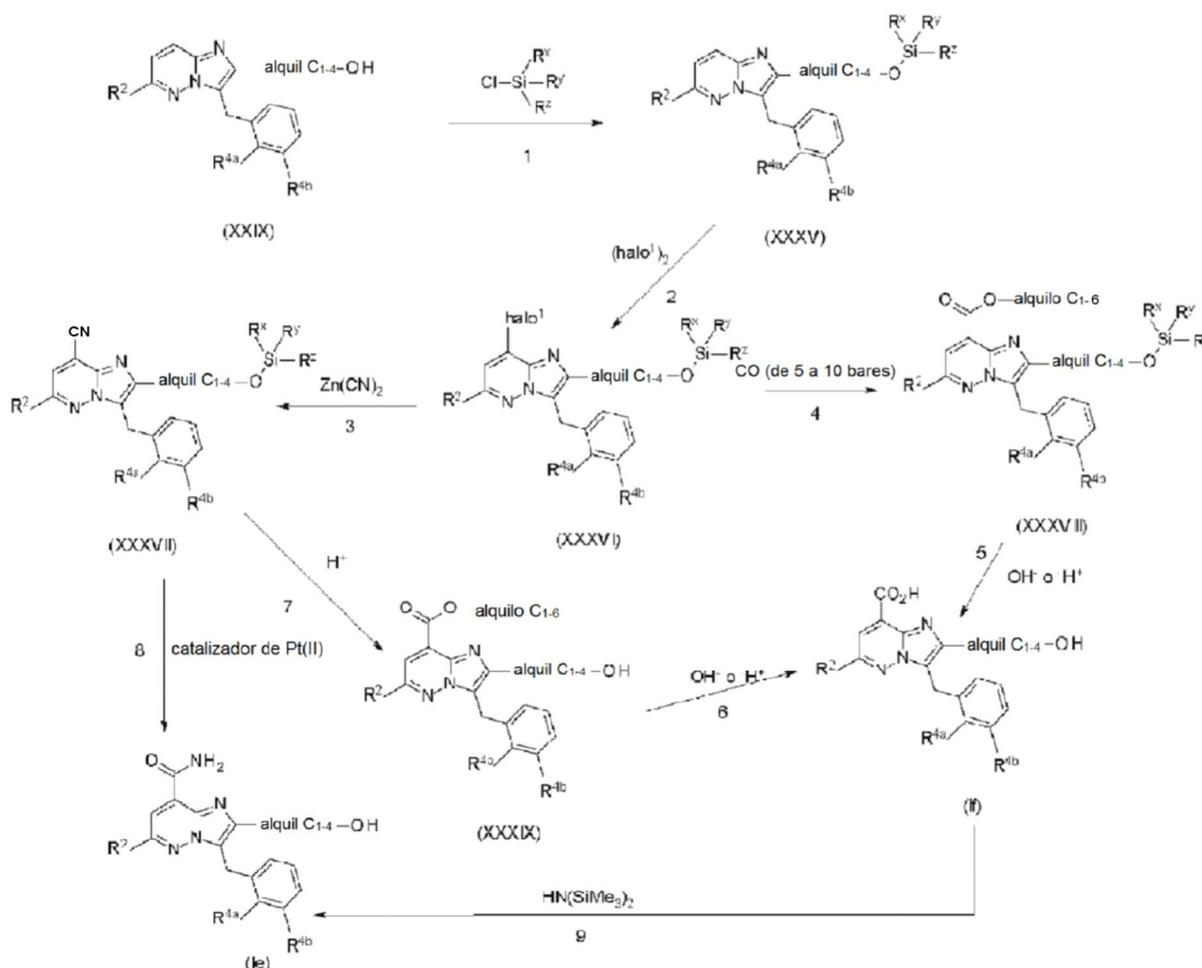
8: en presencia de un reactivo de reducción adecuado, tal como por ejemplo hidruro de litio y aluminio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF y una temperatura adecuada, tal como 0 °C.

15 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 es $-C(=O)NH_2$, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ie); y compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 es

$-C(=O)OH$, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (If), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7. En el Esquema 7, R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} , y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo, por ejemplo R^x y R^y representan CH_3 y R^z representa $C(CH_3)_3$ o fenilo. Todas las otras variables son como se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

20

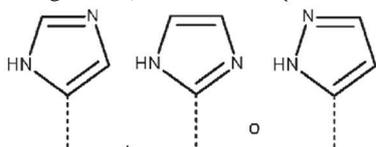
Esquema 7



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

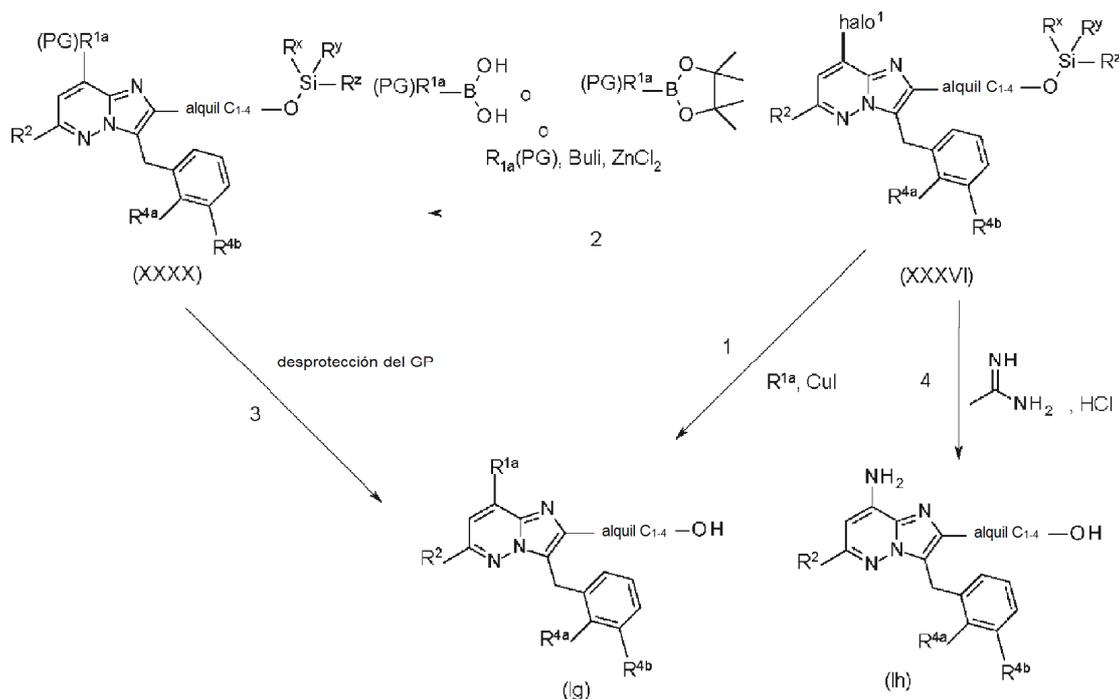
- 1: en presencia de un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo imidazol y un disolvente adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida;
- 2: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamida de litio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano (THF), a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a -70 °C;
- 5 3: 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 95 °C;
- 4: 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;
- 10 5: 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 opcionalmente seguido del uso de un agente de desprotección adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;
- 15 Como alternativa, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;
- 6: 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;
- Como alternativa, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;
- 20 7: 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;
- 8: 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;
- 25 9: en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos adecuado, tal como hexafluorofosfato de 3-óxido 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;

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



- 30 , y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ig); y los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ih) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 8 en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

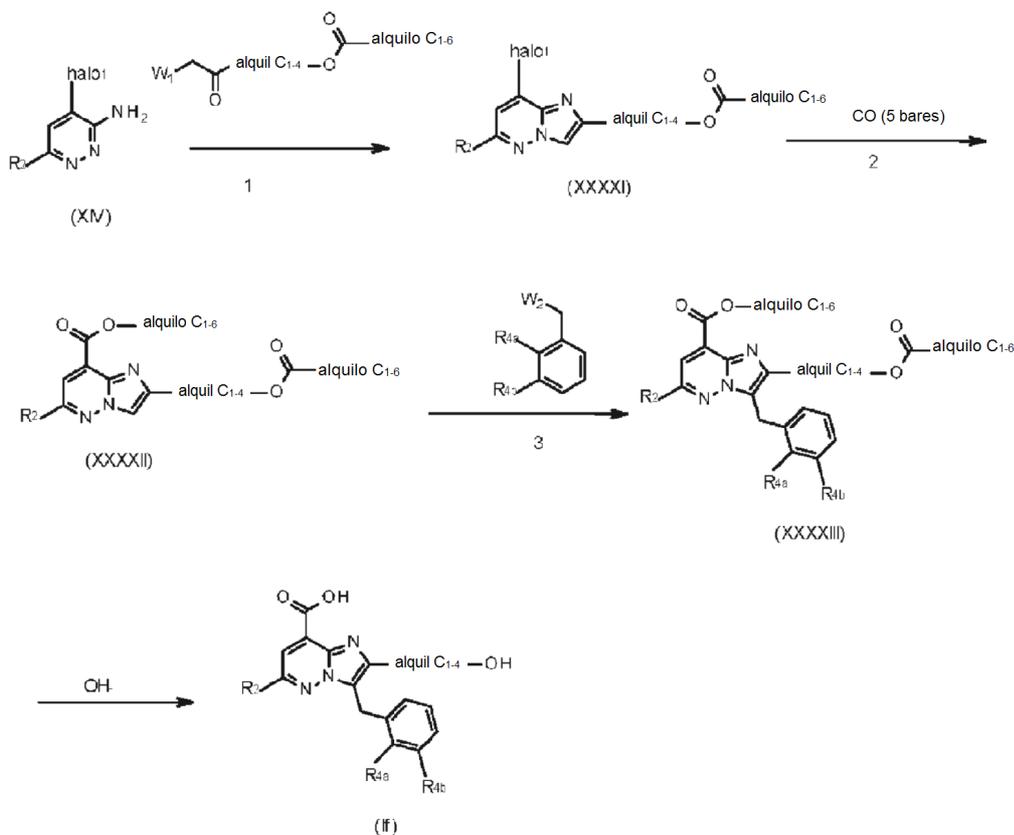
Esquema 8



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

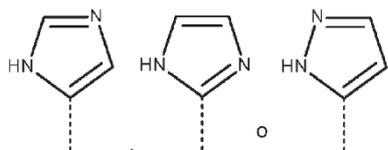
- 5 1: en presencia de yoduro de cobre, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, en un microondas, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 185 °C, seguido de desprotección del grupo terc-butildimetilsililo, con un reactivo adecuado, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como THF, dioxano o diclorometano;
- 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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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), en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butillitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (XXXVI), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;
- 20 3: 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;
- 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 110 °C en un recipiente cerrado herméticamente seguido de desprotección del grupo terc-butildimetilsililo con un reactivo adecuado, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como THF, dioxano o diclorometano.
- 25 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es un -C(=O)OH, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 9, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 9



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

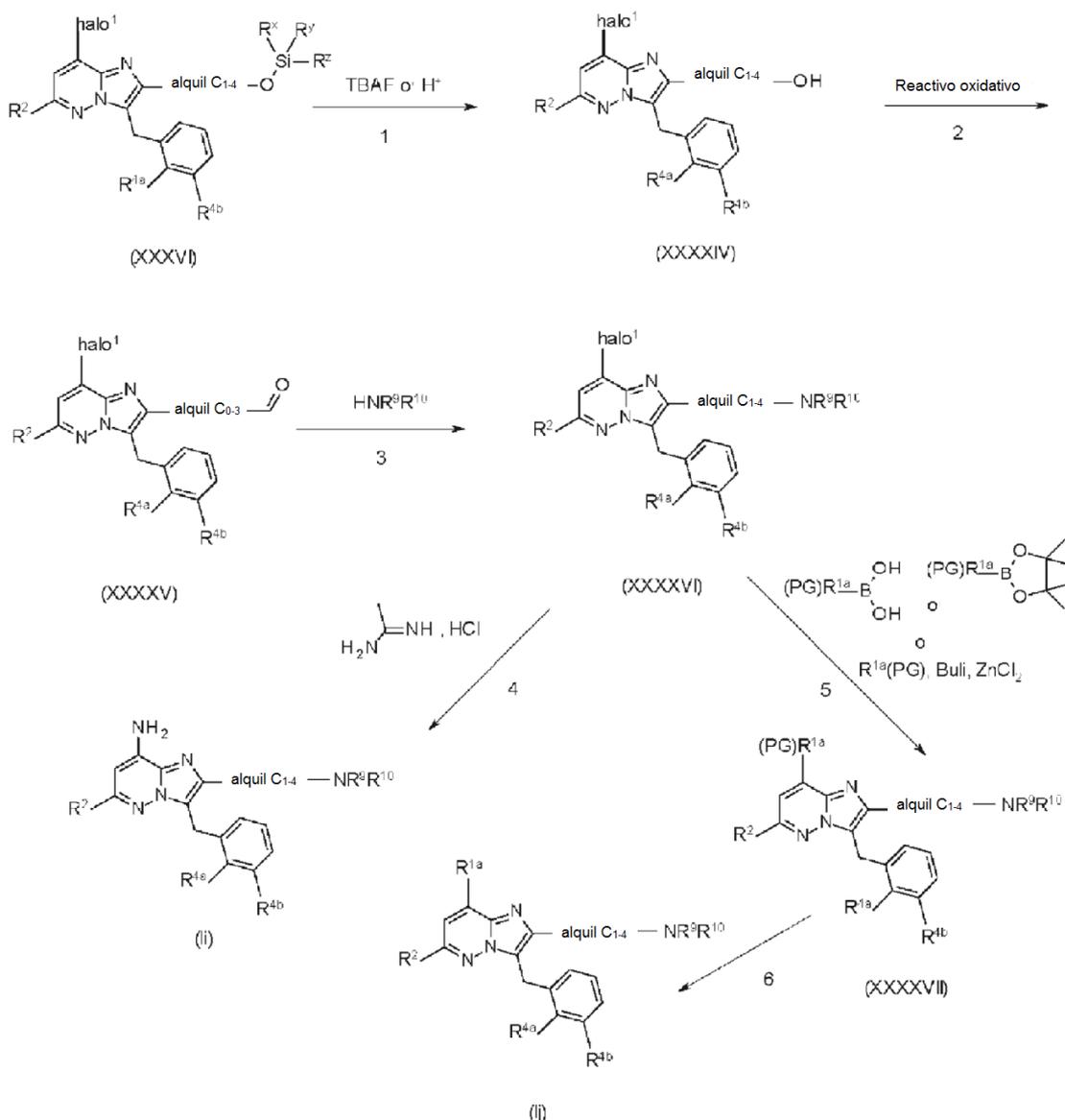
- 5 1: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 70 °C o 90 °C, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etanol, *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano;
- 2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄ o Pd₂(OAc)₂, opcionalmente un ligando adecuado, tal como por ejemplo 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 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;
- 10 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 cerrado herméticamente;
- 4: en presencia de una base adecuada, tal como hidróxido de monohidrato de litio, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como por ejemplo una mezcla de THF/agua o MeOH/agua.
- 15 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es un -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ii); y compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ está restringido a que R^{1a} sea



, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ij) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10. En el Esquema 10, R⁹ se define como H o CH₃, y R¹⁰ se define como -alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃ o

- 20 -alquil C₁₋₄-OH. Todas las otras variables en el Esquema 10 se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 10



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

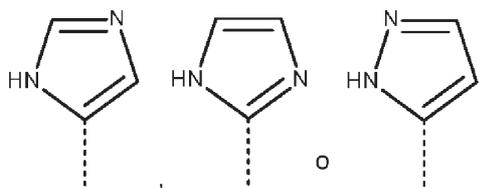
- 5 1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como THF, dioxano o diclorometano;
- 2: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 80 °C, en presencia de un reactivo oxidativo adecuado, tal como por ejemplo dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano;
- 3: en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico, un aditivo adecuado, tal como por ejemplo acetato sódico, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano;
- 10 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 110 °C, en un recipiente cerrado herméticamente opcionalmente seguido de la escisión de grupos protectores con un reactivo adecuado, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, dioxano o diclorometano;
- 15 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)diclorometano, una

base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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), en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butillitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (XXXVI), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 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.

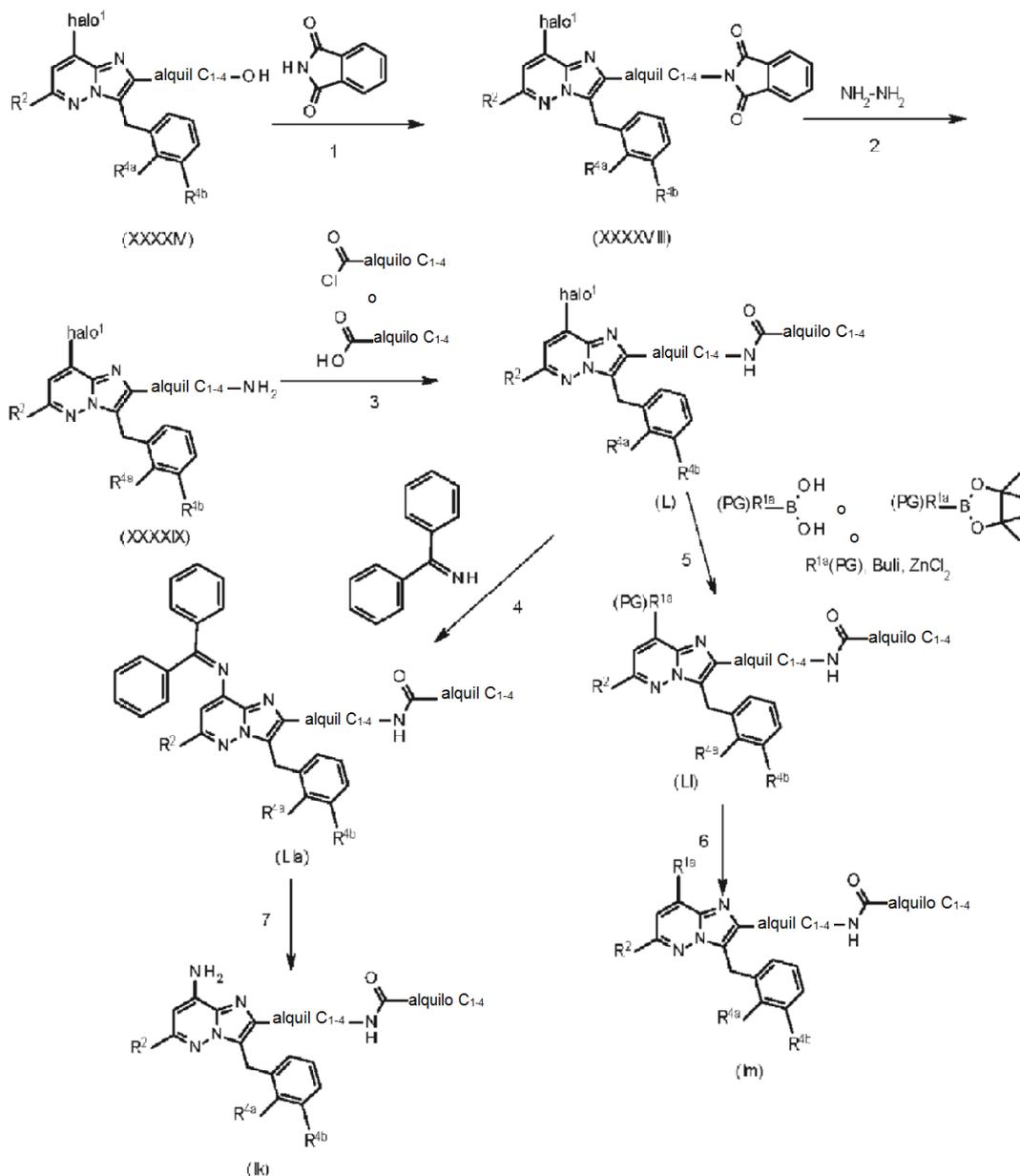
En general, compuestos de Fórmula (l) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (k); y compuestos de Fórmula (l) donde R¹ está restringido a que R^{1a} sea



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

15 pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 11



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

- 1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como por ejemplo azodicarboxilato de di-*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 case 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
- 4: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;
- 5: en caso de un ácido carboxílico, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo clorhidrato 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;
- 6: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;
- 7: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;

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(difenilfosfina)ferroceno paladio (II)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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;

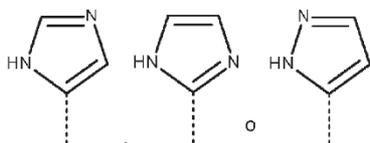
5 En caso de $R^{1a}(PG)$, en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butillitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (L), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 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 temperatura ambiente, 50 °C o 70 °C.

15

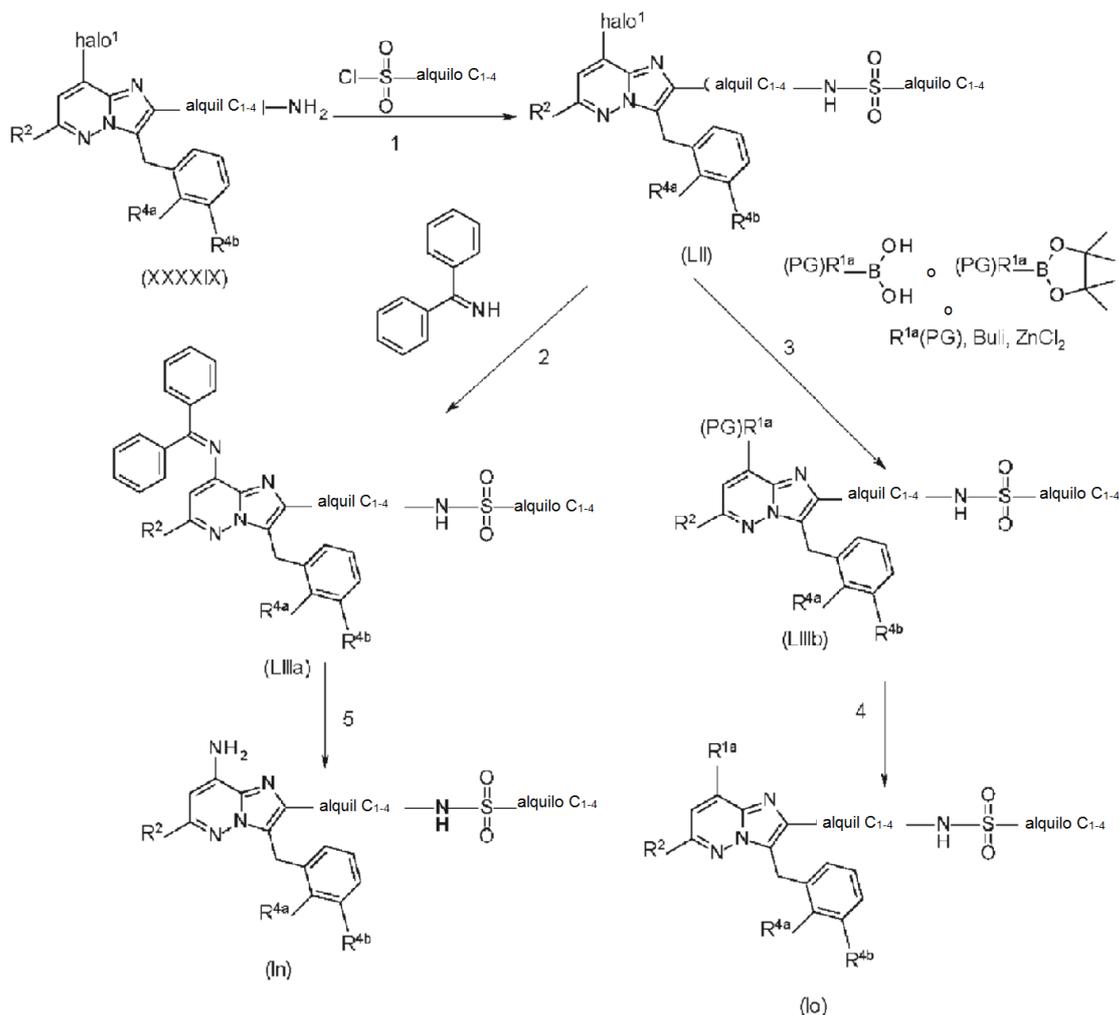
En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 es $-NH_2$, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (In); y los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 está restringido a que R^{1a} sea



, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Io) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 12, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

20

Esquema 12

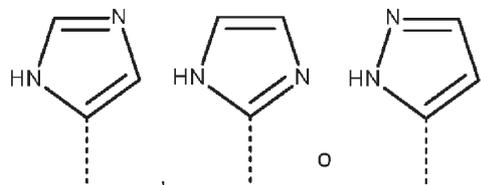


En el esquema 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina; en un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano;
- 2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;
- 10 3: en caso de $(\text{PG})\text{R}^{1a}\text{B(OH)}_2$ o $(\text{PG})\text{R}^{1a}$ (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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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 $\text{R}^{1a}(\text{PG})$, en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butilitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (LII), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;
- 20 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, metanol o diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 50 o 100 °C;

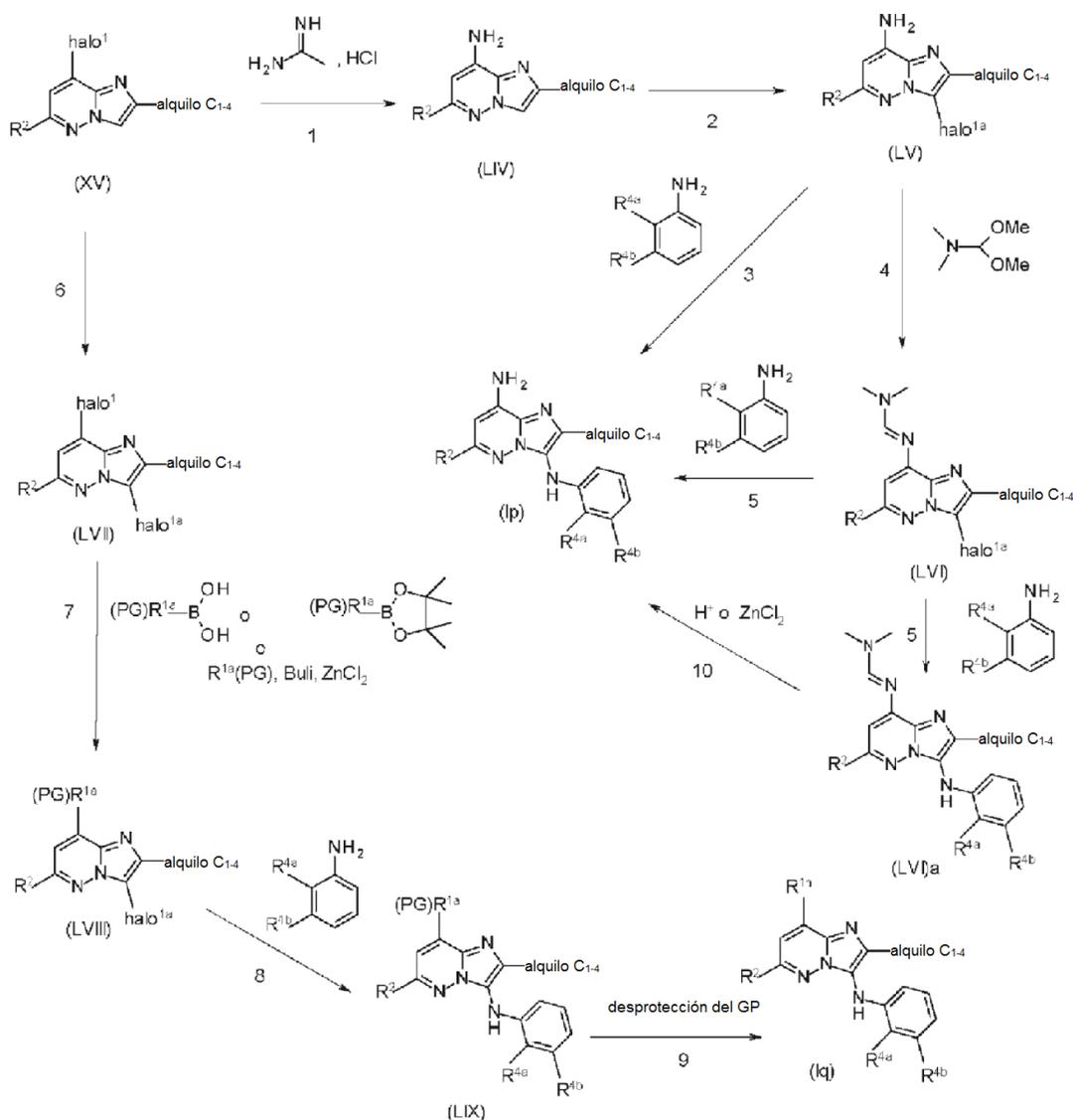
5: en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo temperatura ambiente, 50 °C o 70 °C.

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



, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iq) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 13, en donde halo^{1a} se define como Cl, Br e I, y todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 13



10

En el

Esquema 13, 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 cerrado herméticamente;

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

5 3: a una temperatura, tal como 100 °C o en un microondas a una temperatura de 140 °C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo *tert*-butóxido sódico, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano;

4: a una temperatura, tal como por ejemplo 120 °C, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno;

10 5: a una temperatura, tal como 100 °C o en un microondas a una temperatura de 140 °C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo *tert*-butóxido sódico, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, en un recipiente cerrado herméticamente;

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

15 7: 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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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;

20 En caso de R^{1a}(PG), en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butillitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (LVII), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;

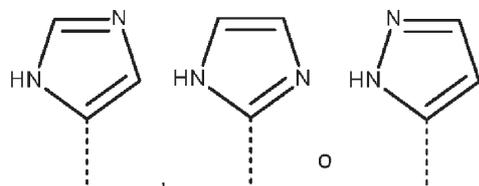
25 8: a una temperatura, tal como 100 °C o en un microondas a una temperatura de 140 °C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo *tert*-butóxido sódico, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano;

9: 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;

30 10: 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 temperatura ambiente, 50 °C o 70 °C.

Como alternativa, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 90 °C.

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



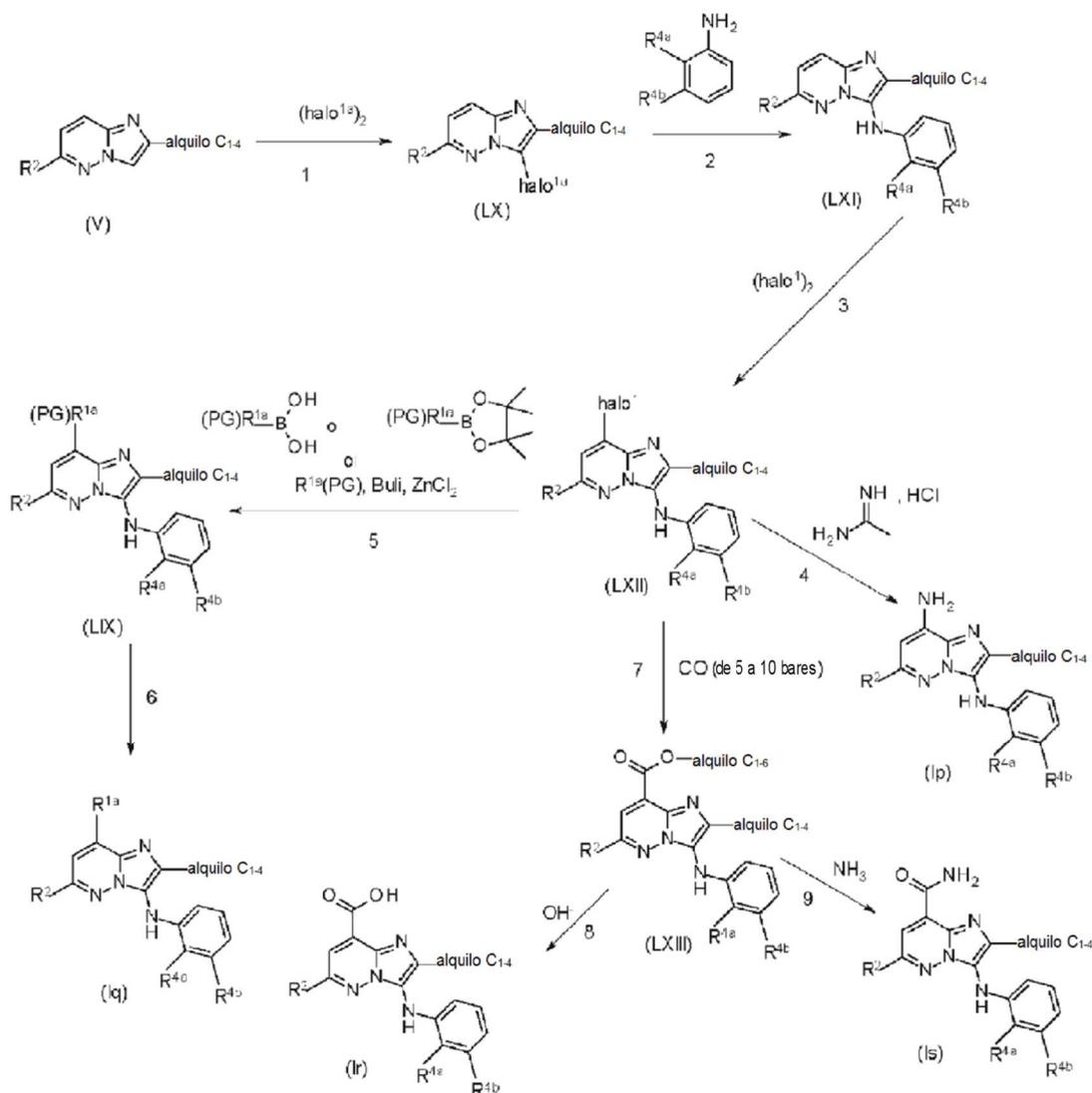
, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iq);

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

40 los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Is);

pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 14, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 14



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

- 5 1: en presencia de un reactivo de bromación adecuado, tal como por ejemplo *N*-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;
- 2: a una temperatura, tal como 100 °C o en un microondas a una temperatura de 140 °C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo *tert*-butóxido sódico, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano;
- 10 3: 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 a -78 °C;
- 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 110 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;
- 15 5: en caso de $(\text{PG})\text{R}^{1a}\text{B}(\text{OH})_2$ o $(\text{PG})\text{R}^{1a}$ (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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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;
- 20 En caso de $\text{R}^{1a}(\text{PG})$, en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butyllitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por

ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (LXII), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;

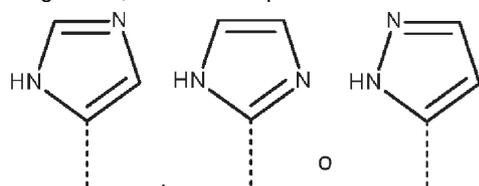
5 6: en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, metanol o diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 50 o 100 °C;

7: en presencia de un 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;

10 8: 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;

9: en un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 65 °C y en un recipiente cerrado herméticamente.

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



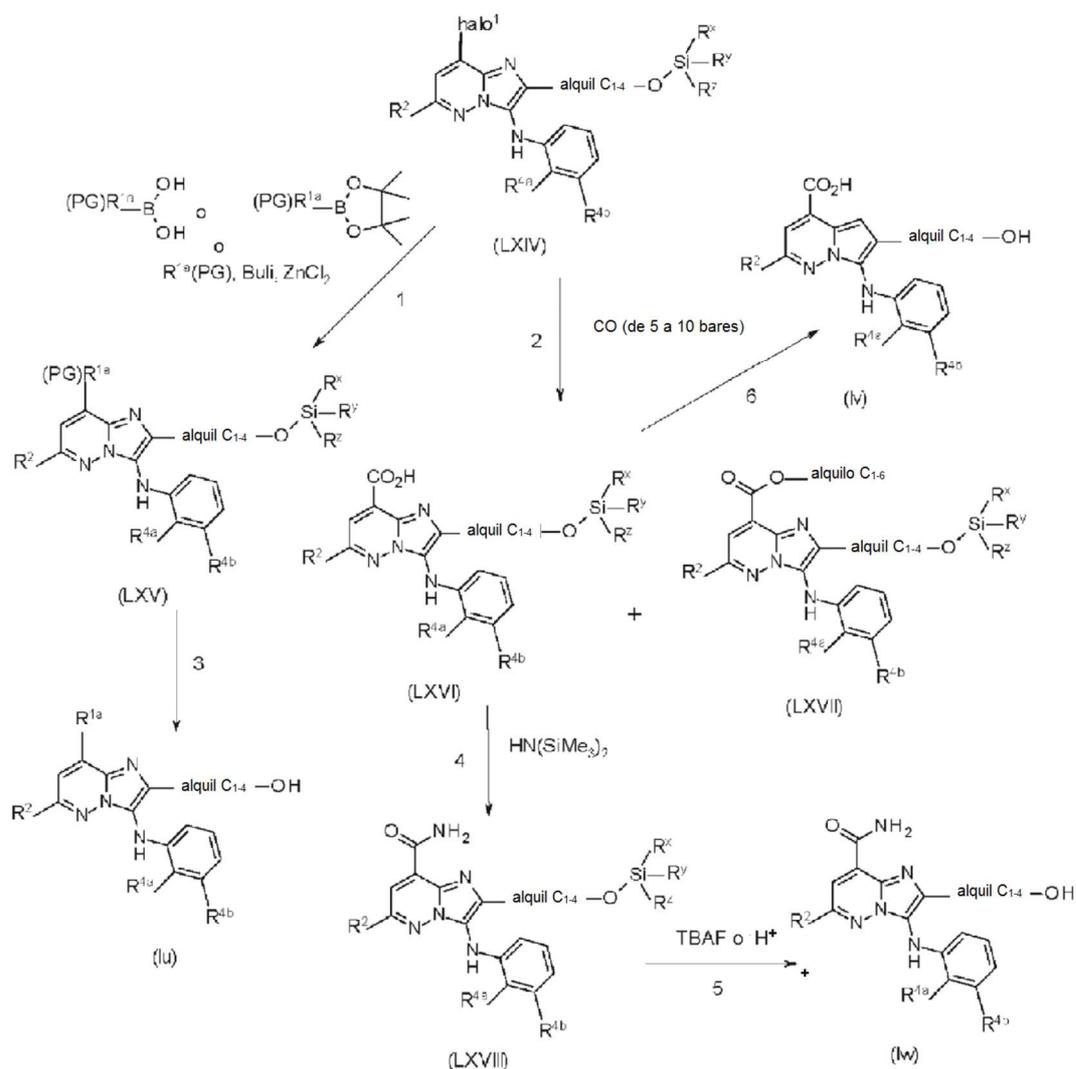
15 (Iu); , y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula

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

20 y los compuestos de R¹ de Fórmula (I) en donde R¹ es -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iw);

pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 15, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 15



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

5 1: en caso de $(\text{PG})\text{R}^{1a}\text{B}(\text{OH})_2$ o $(\text{PG})\text{R}^{1a}$ (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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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;

10 En caso de $\text{R}^{1a}(\text{PG})$, en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butillitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (LXIV), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;

15 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;

3: 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;

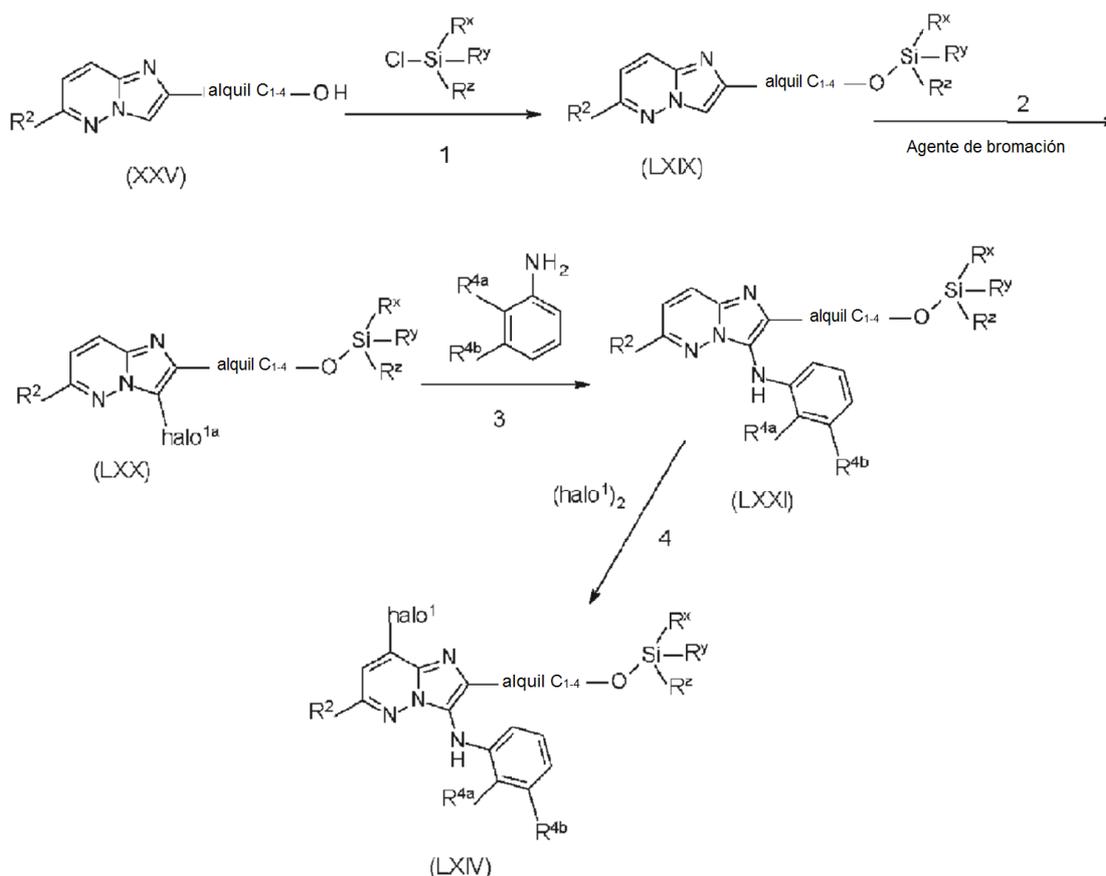
20 4: en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos adecuado, tal como hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ío (HATU), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF;

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

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

5 Los intermedios de Fórmula (LXIV) usados en el Esquema 15 anterior pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 16, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 16



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

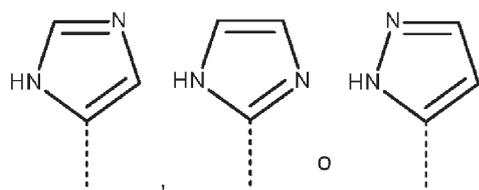
1: en presencia de un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo imidazol y un disolvente adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida;

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

15 3: a una temperatura, tal como 100 °C o en un microondas a una temperatura de 140 °C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-(diciclohexilfosfina)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, y en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno;

20 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 a -78 °C;

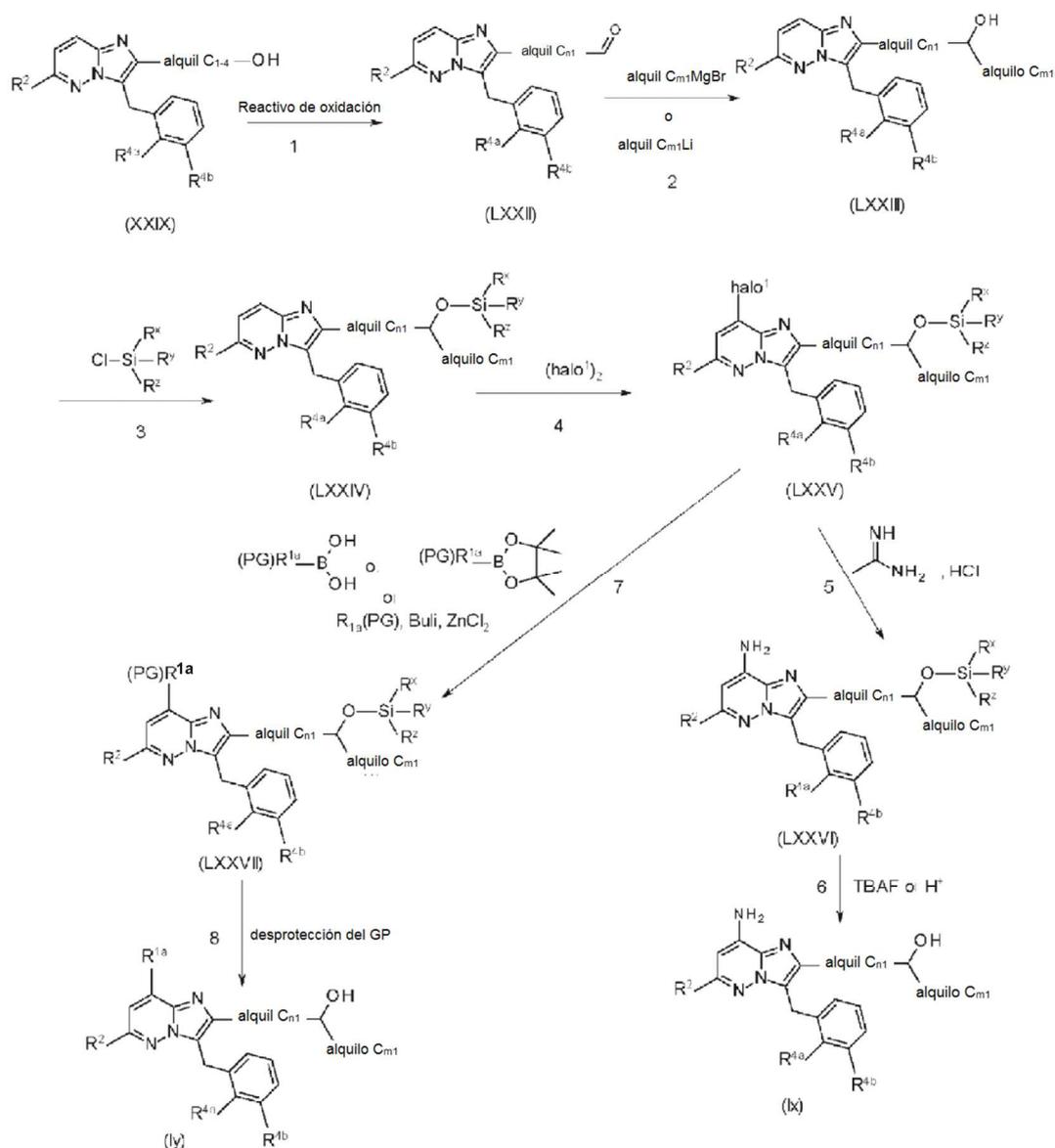
En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I); y los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ está restringido a que R^{1a} sea



, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (ly) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 17, en donde m1 representa 0, 1, 2 o 3; n1 representa 0, 1, 2 o 3; con la condición de que $n1 + m1 \leq 3$; y en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

5

Esquema 17



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;

10

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

3: en presencia de un agente de activación 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 a -70 °C;

5 5: 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 cerrado herméticamente;

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

10 7: 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)diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico, 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;

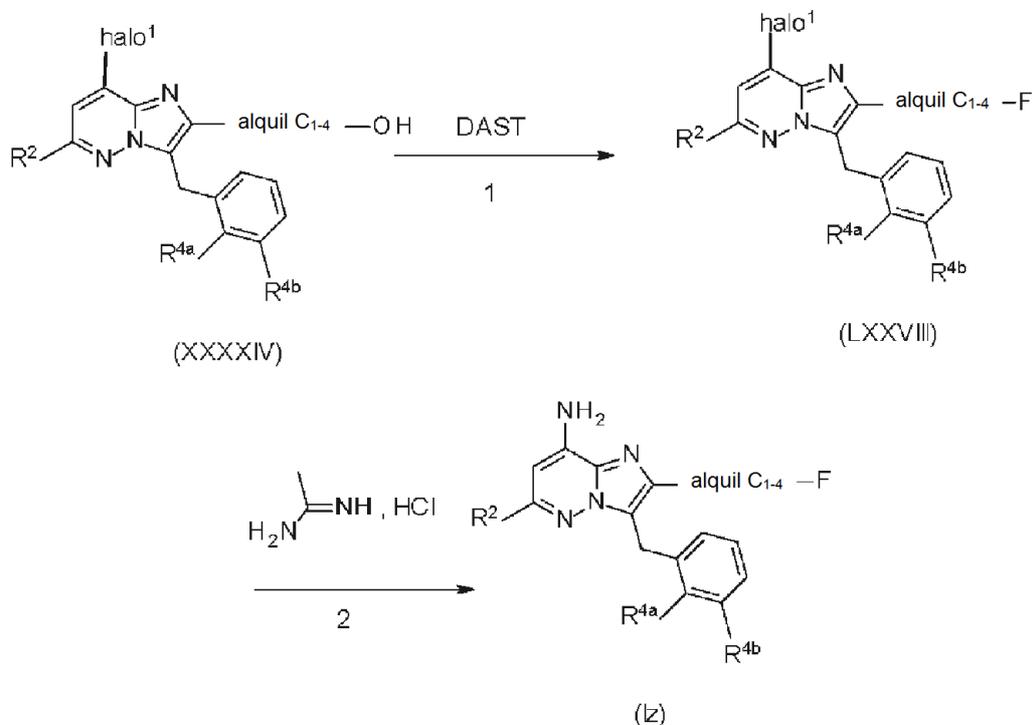
15 En caso de R^{1a}(PG), en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butilitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (LXXV), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;

20 8: 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.

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iz) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 18, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

25

Esquema 18



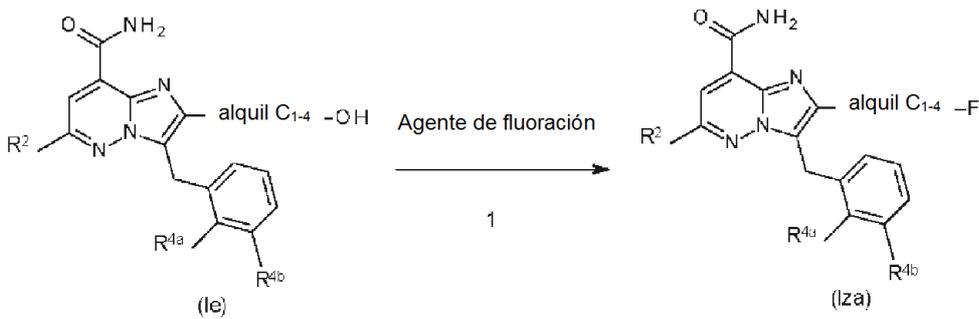
En el esquema 18, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano; 'DAST' significa trifluoruro de dietilaminoazufre;

2: 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 cerrado herméticamente.

5 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iza) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 19, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 19

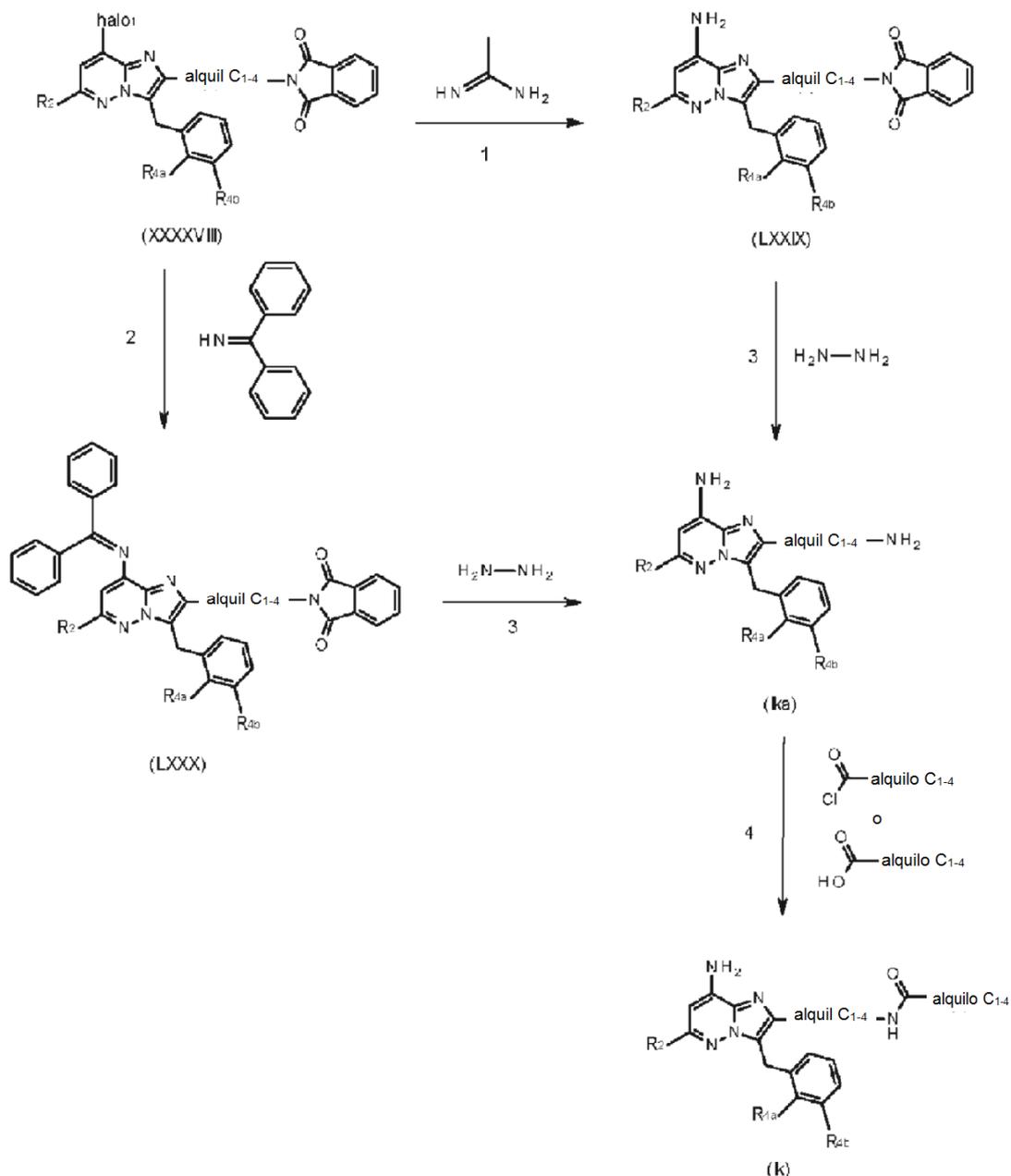


En el esquema 19, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

10 1: en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ik) y (Ika) pueden prepararse o prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 20, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 20



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

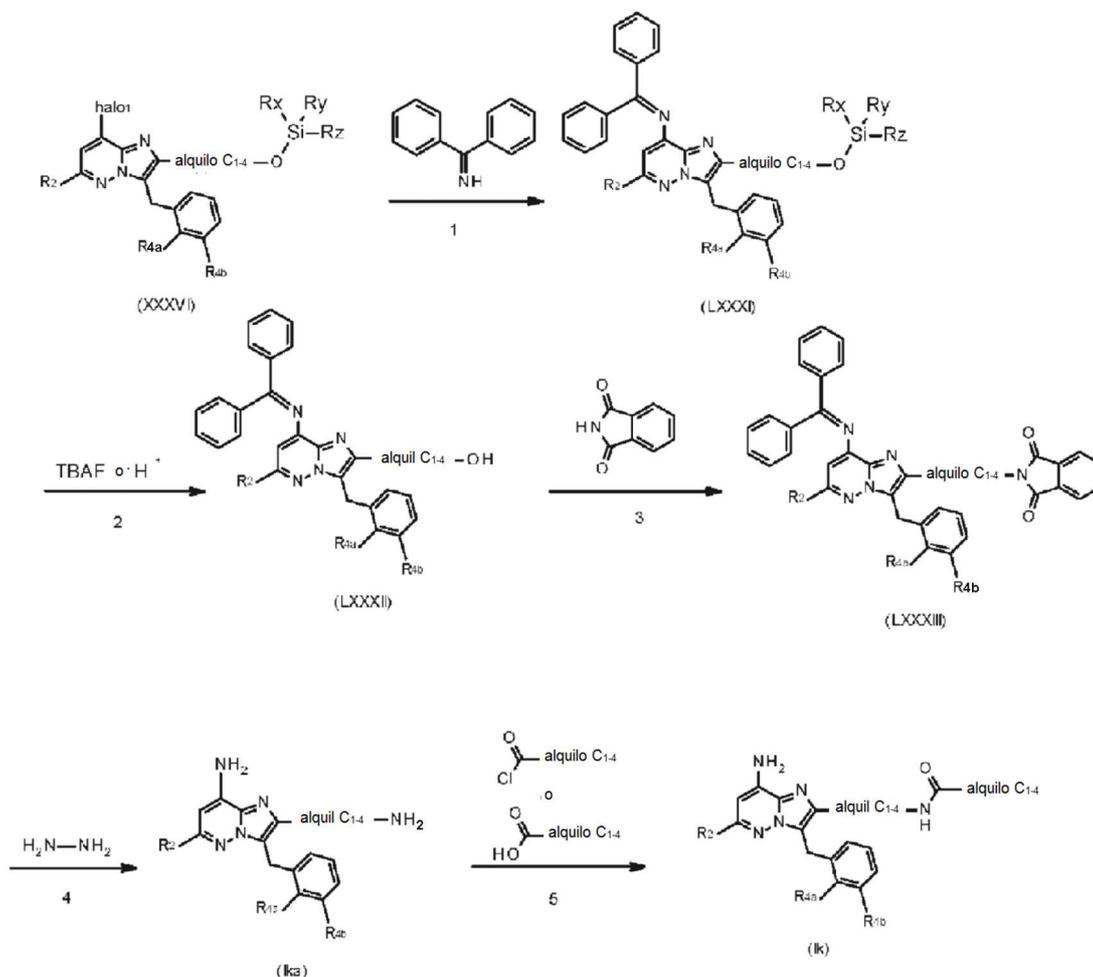
- 5 1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo yoduro de cobre, un ligando adecuado, tal como por ejemplo L-prolina, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como 110 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;
- 2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C;
- 10 3: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 80 °C, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etanol;
- 4: en case 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

en caso de un ácido carboxílico, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo clorhidrato 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.

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ik) y (Ika) pueden prepararse como alternativa de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 21, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 21



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

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

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

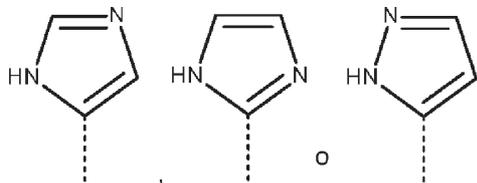
15 3: en presencia de un reactivo adecuado, tal como por ejemplo azodicarboxilato de di-*tert*-butilo, una fosfina adecuada, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF;

4: en case 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

20 en caso de un ácido carboxílico, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo clorhidrato 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.

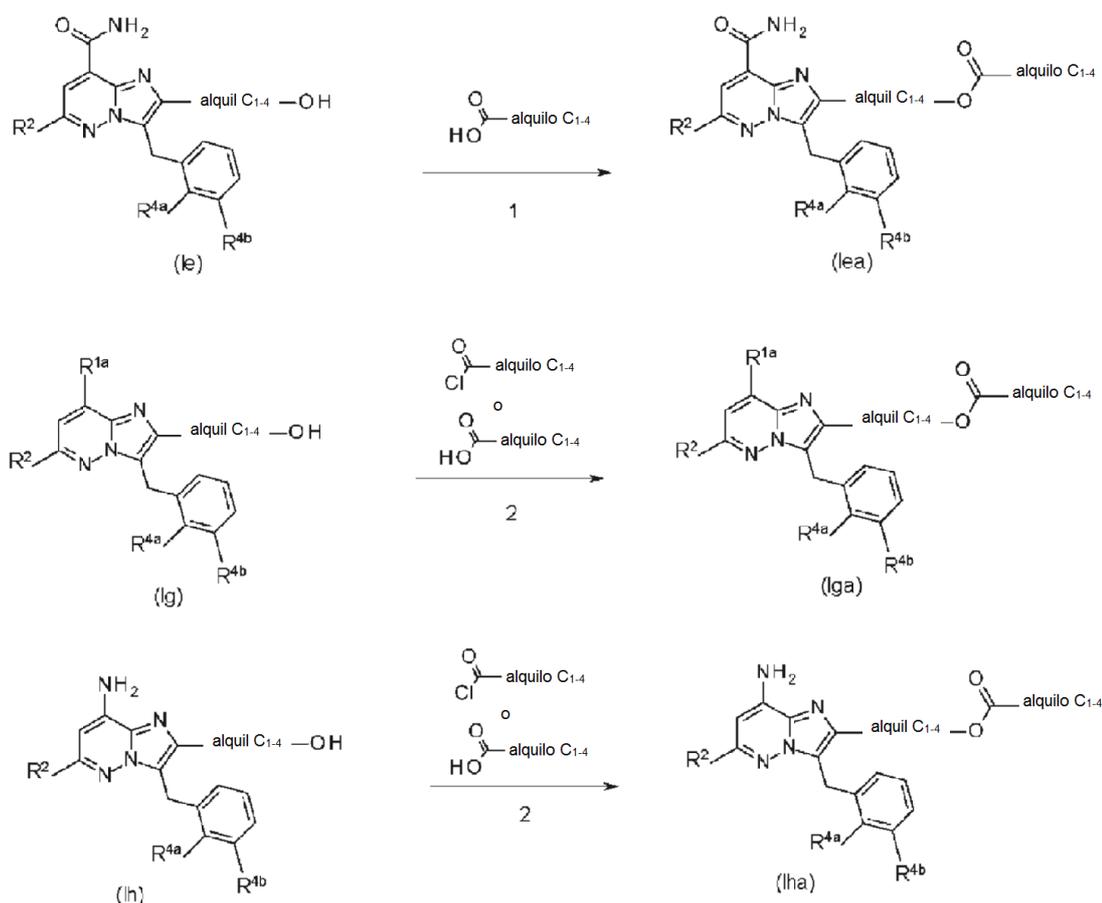
En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -C(=O)NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iea), los compuestos de Fórmula (I) en donde

R¹ está restringido a que R^{1a} sea



5 (Iga); y los compuestos de Fórmula (I) donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iha) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 22 en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 22



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

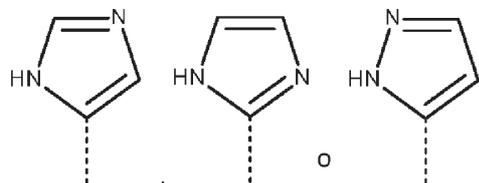
1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano

2: en caso de un cloruro de acilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano

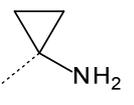
15 en caso de un ácido carboxílico, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)mileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, un aditivo adecuado, tal como por ejemplo dimetilaminopiridina, una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropiletamina, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF.

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

R¹ está restringido a que R^{1a} sea



5 (Igb); y compuestos de Fórmula (I) donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ihb) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 23.



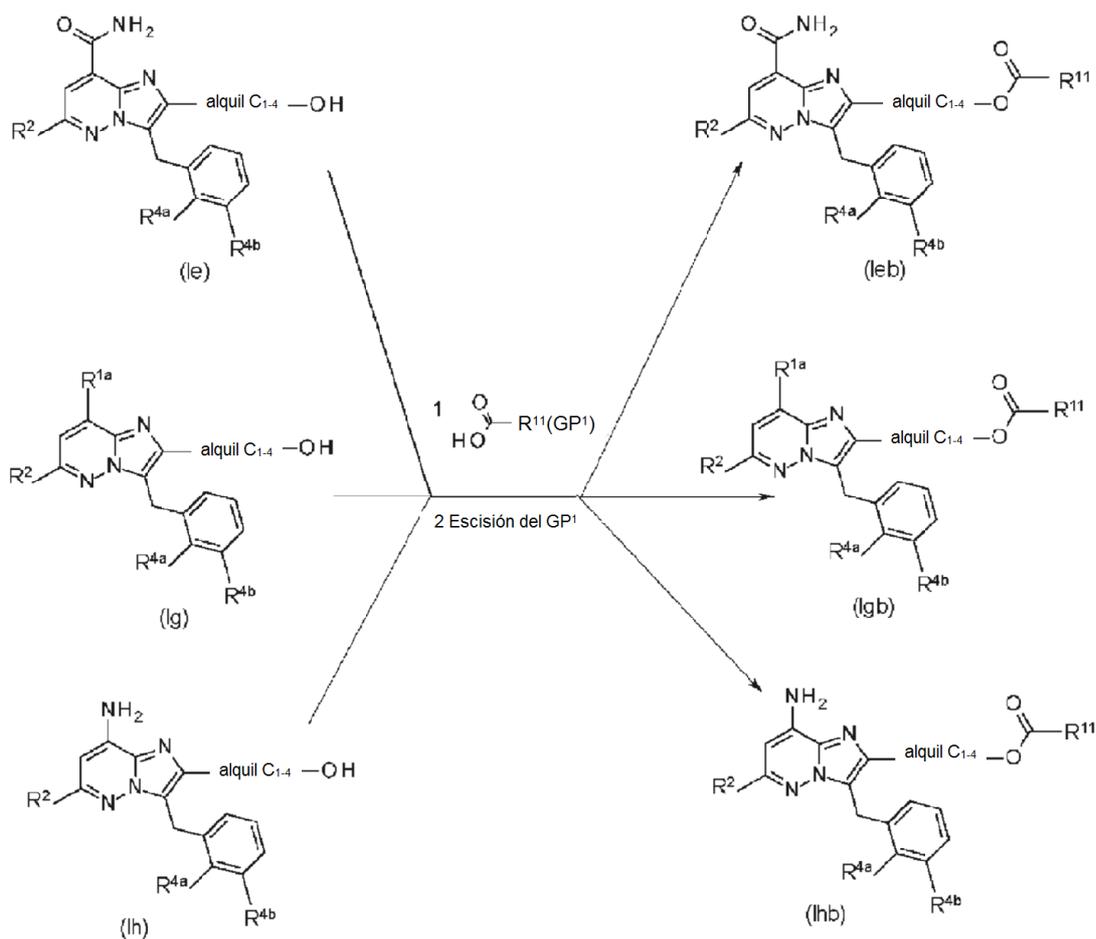
En el esquema 23, R¹¹ representa -CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar o

y PG¹ representa un grupo protector, tal como por ejemplo terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

10

Esquema 23



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

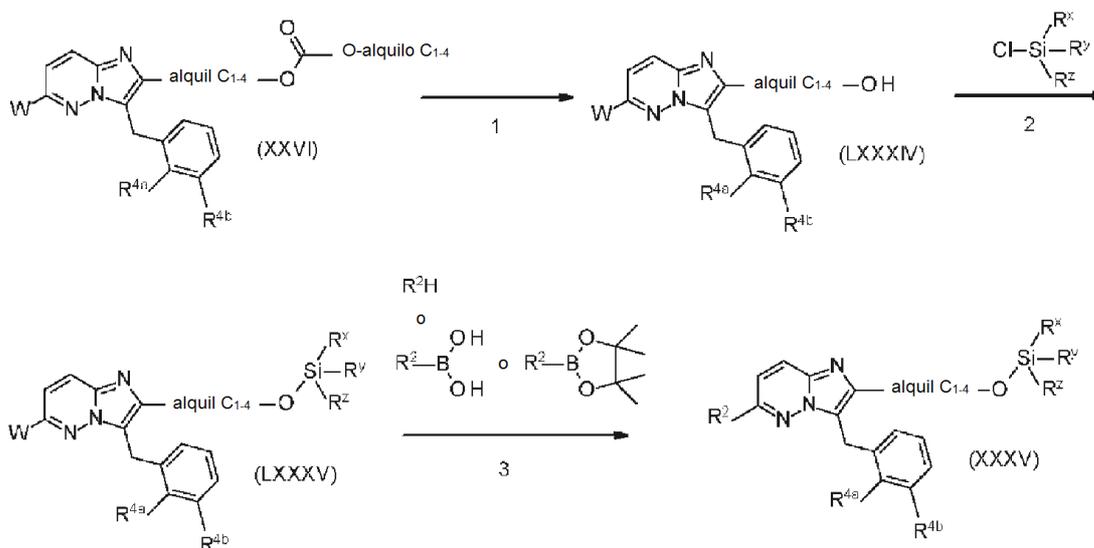
1: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, un aditivo adecuado, tal como por ejemplo dimetilaminopiridina, una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropiletamina, y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo de DMF;

15

2: en presencia de un ácido, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o metanol. Como alternativa, en presencia de paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado, tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno.

5 Como alternativa, los intermedios de Fórmula (XXXV) (usados en el Esquema 7) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 24, en donde todas las variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

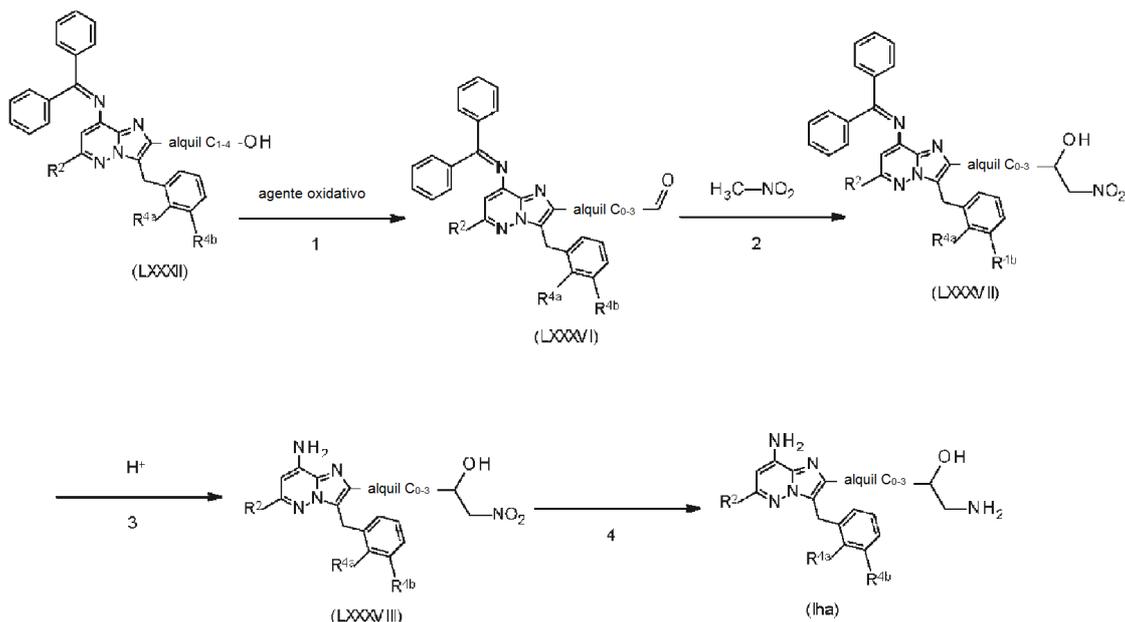
Esquema 24



En el Esquema 24 se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 10 1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido sódico monohidrato, un disolvente adecuado tal como por ejemplo una mezcla de tetrahydrofurano y etanol.
- 2: en presencia de un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo imidazol y un disolvente adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida;
- 3: en case de R_2H :
- 15 - Sin ningún disolvente a una temperatura adecuada, tal como 120 °C
 - Como alternativa, en presencia de un ligando adecuado, tal como Ruphos, un catalizador adecuado tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3), una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 2-metil-2-butanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 80 °C;
- 20 en caso de $R_2B(OH)_2$ o $R_2(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)$, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 80 °C.
- 25 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 es $-NH_2$, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iha) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 25, en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 25

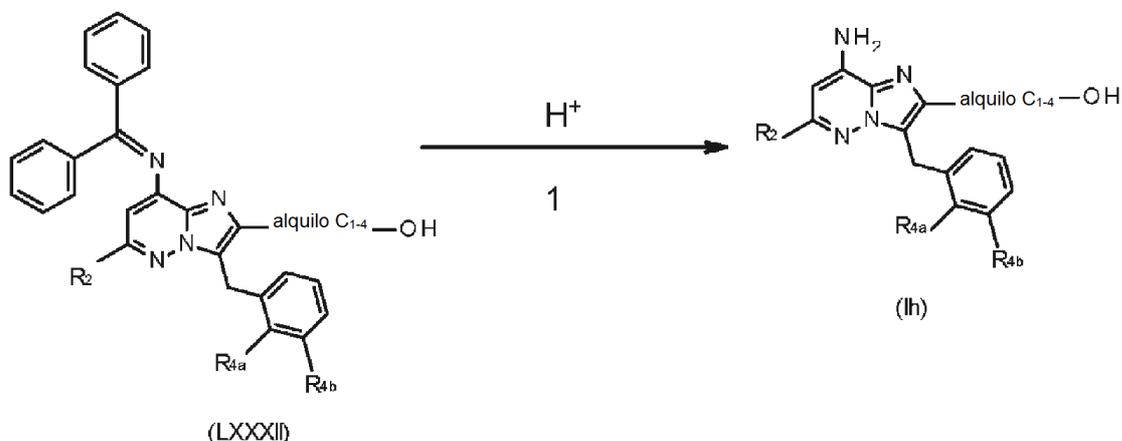


En el Esquema 25 se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 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 tolueno;
- 2: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido sódico, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 3: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;
- 10 4: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 0 °C, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo borohidruro sódico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo cloruro de níquel (II), en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol.

15 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ih) pueden prepararse como alternativa de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 26 en donde todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 26

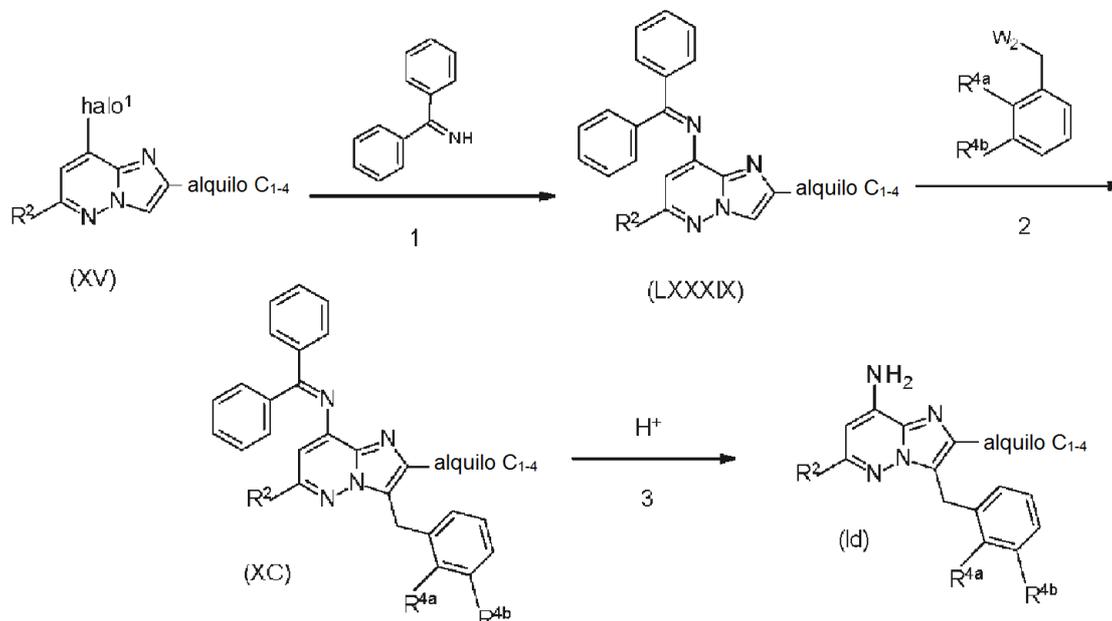


En el Esquema 26 se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 20 1: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Id), pueden prepararse como alternativa de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 27. Todas las otras variables en el Esquema 27 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 27



5

En el Esquema 27 se aplican las siguientes condiciones de reacción:

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

10

2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 115 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

15

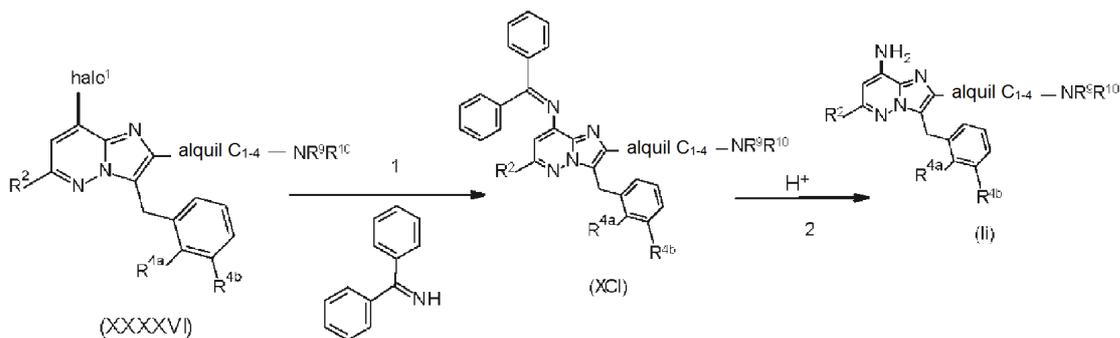
3: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 60 °C, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es un -NH₂, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ii) pueden prepararse como alternativa de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 28.

En el esquema 10, R⁹ se define como H o CH₃, y R¹⁰ se define como -alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃ o -alquil C₁₋₄-OH. Todas las otras variables en el Esquema 28 se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

20

Esquema 28

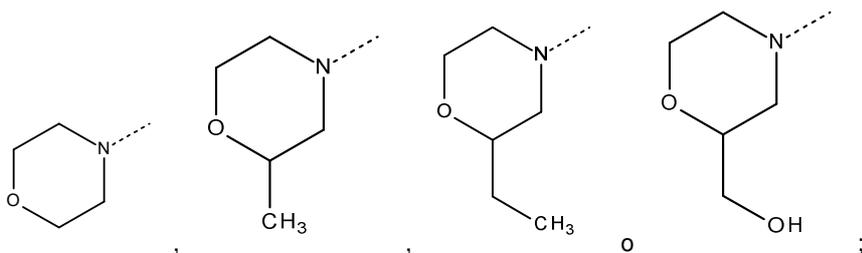


En el Esquema 28 se aplican las siguientes condiciones de reacción:

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

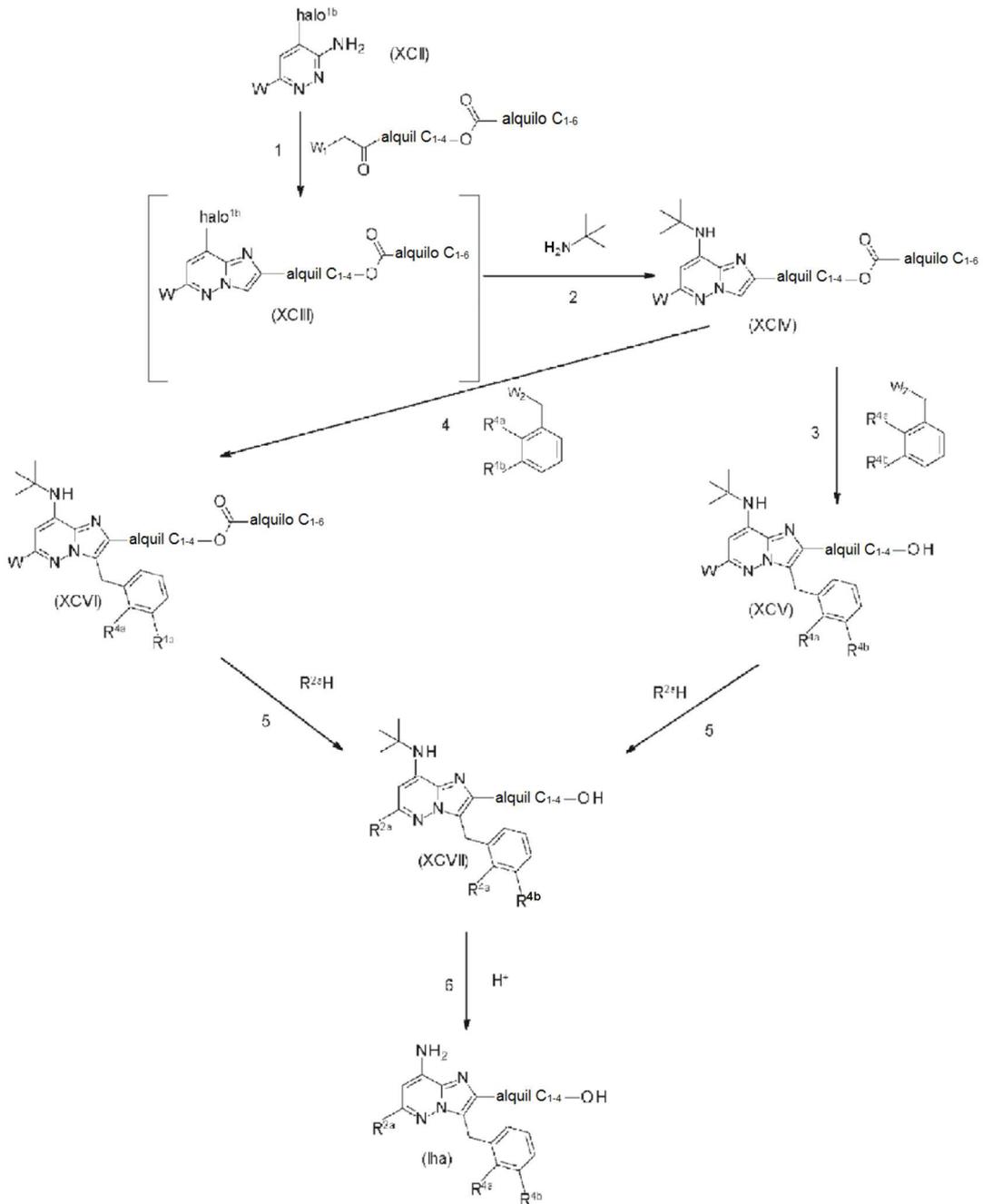
5 2: a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es -NH₂, en donde R² está restringido a que R^{2a} sea



10 y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Iha) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 29, en donde halo^{1b} se define como Cl, Br o I, y todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 29



En el Esquema 29 se aplican las siguientes condiciones de reacción:

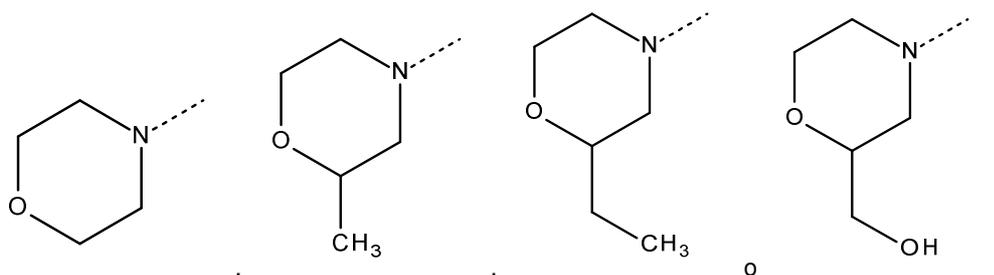
- 5 1: en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N*-metil-2-pirolidinona, a una temperatura adecuada que varía entre 70 °C y 80 °C, opcionalmente en presencia de un tamiz molecular 4Å,
- 2: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N*-metil-2-pirolidinona, a una temperatura adecuada que varía entre 80 °C y 90 °C;
- 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 K_2CO_3 , un disolvente adecuado tal como por ejemplo dioxano, y una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 120 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;
- 10

4: 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 $100\text{ }^\circ\text{C}$, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;

5: En presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio ($Pd(Oac)_2$), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), una base adecuada, tal como por ejemplo fenóxido sódico trihidrato o hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada que varía entre 100 y $120\text{ }^\circ\text{C}$;

6: En presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo $65\text{ }^\circ\text{C}$ o reflujo del disolvente.

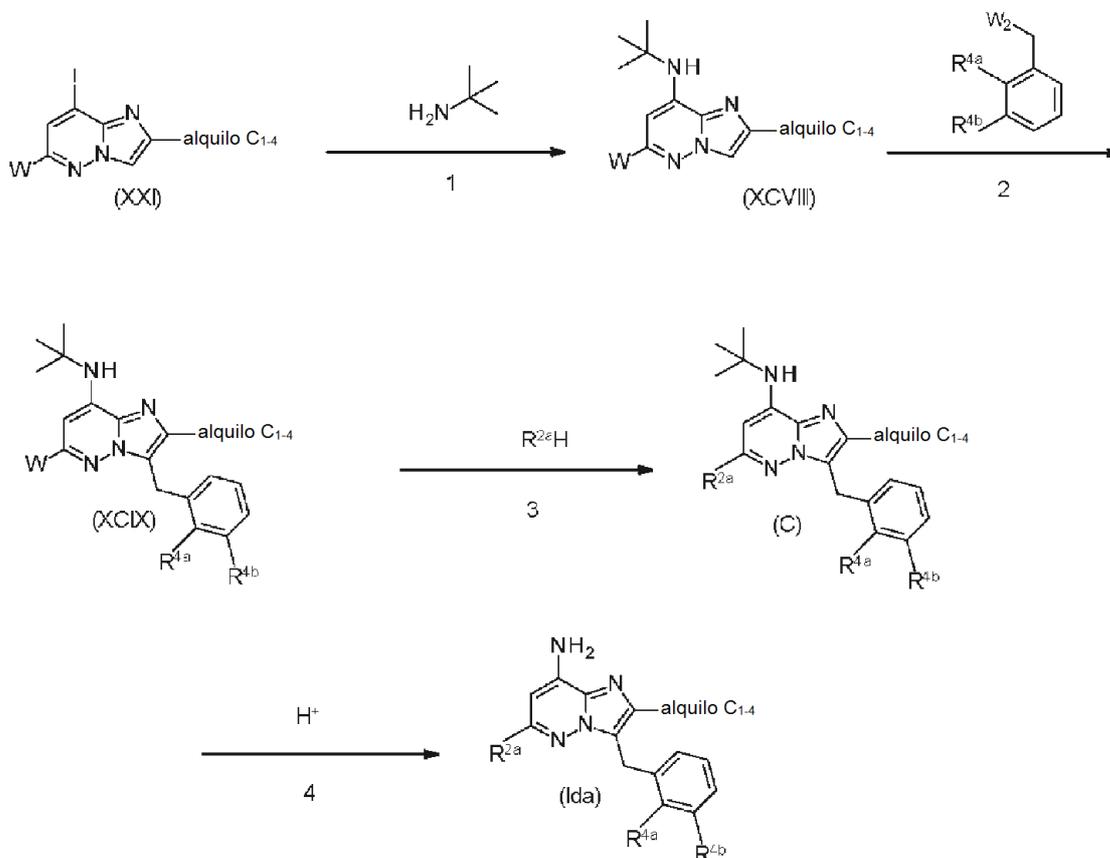
10 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 es $-NH_2$, en donde R^2 está restringido a que R^{2a} sea



y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ia) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 30, en donde halo^{1b} se define como Cl, Br o I, y todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

15

Esquema 30



En el Esquema 30 se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N*-metil-2-pirolidinona, a una temperatura adecuada que varía entre 80 °C y 90 °C;

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 120 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;

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 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 cerrado herméticamente;

10 4: En presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio ($Pd(Oac)_2$), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), una base adecuada, tal como por ejemplo fenóxido sódico trihidrato o hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal por ejemplo dioxano, a una temperatura adecuada que varía entre 100 y 120 °C;

6: En presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo 65 °C o reflujo del disolvente.

15 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.

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

Farmacología

25 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen actividad PI3K β quinasa y, opcionalmente, también tienen actividad inhibitoria de PI3K δ . Algunos de los compuestos de la presente invención pueden experimentar metabolismo a una forma más activa *in vivo* (profármacos).

30 Se anticipa por lo tanto que los compuestos de acuerdo con la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos puedan ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades de riñón, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares; en particular cáncer.

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

35 Como se usa en el presente documento, la expresión “deficiente en PTEN” o “deficiencia en PTEN” describirá tumores con deficiencias de la función supresora de tumores de PTEN (Homólogo de Fosfatasa y Tensina). Dichas deficiencia incluye mutación en el gen de PTEN, reducción o ausencia de proteínas PTEN en comparación con PTEN de tipo silvestre, o mutación o ausencia de otros genes que provocan supresión de función de PTEN.

40 “Neoplasia susceptible” como se usa en el presente documento se refiere a neoplasias que son susceptibles de tratamiento por un inhibidor de quinasa y particularmente neoplasias que son susceptibles de tratamiento por un inhibidor de PI3K β . Se conocen en la técnica neoplasias que se han asociado con actividad inapropiada de la fosfatasa PTEN y particularmente neoplasias que muestran la mutación de PTEN, o mutación de un activador corriente arriba de PI3K β quinasa o sobreexpresión de un activador corriente arriba de PI3K β quinasa, y son por lo tanto susceptibles a tratamiento con un inhibidor de PI3K β , e incluyen tumores tanto primarios como metastásicos y cánceres. De acuerdo con una realización, la descripción del tratamiento de una neoplasia susceptible puede usarse indistintamente con la descripción del tratamiento de un cáncer.

45 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, Rbdomiosarcoma, 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 55 células del Manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia

5 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.

De acuerdo con una realización alternativa, la expresión "neoplasia susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata refractario hormonal, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama trip negativo y glioma.

10 En una realización, la expresión "neoplasia susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata, en particular cáncer de próstata refractario a hormonas.

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".

15 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.

20 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 quimioterápicos.

25 En la bibliografía se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores incluidos: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que mimetizan el oxígeno o, como alternativa, se comportan como agentes biorreductores en la hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan de manera preferente en el ADN de las células cancerosas y, de esta manera, favorecen la rotura inducida por la radiación de las moléculas de ADN y/o evitan los mecanismos normales de reparación del ADN; y se han formulado hipótesis referentes a diversos otros posibles mecanismos de acción para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer en la actualidad emplean radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero sin limitación, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

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

40 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. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero sin limitación: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

45 Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de otros uno o más compuestos incluidos, pero sin limitación: compuestos que favorecen la incorporación de los radiosensibilizadores 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 con o sin una radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

50 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.

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

5 La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos para su uso en la inhibición de actividad PI3K β quinasa y opcionalmente también, para el 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".

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.

10 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 también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y de N-óxidos, sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables, para la producción de un medicamento para la inhibición de PI3K β .

15 La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y de N-óxidos, sus solvatos y sales de 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 .

20 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.

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, también denominado principio activo en la presente, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará obviamente en cada caso, por ejemplo, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la enfermedad o el trastorno particular que se esté tratando.

30 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 combinados 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.

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

50 Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un vehículo 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.

El vehículo 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 vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho vehículo una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es conveniente que estas composiciones farmacéuticas se formulen en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por 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 vehículos 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 vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo 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 vehículo 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. Algunos aceites adecuados para estos fines son, por ejemplo, el aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol y ácidos grasos de cadena larga, y mezclas de estos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo 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 formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada. Las sales de adición de ácidos o bases de los compuestos de fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con la forma de ácido o base correspondiente, son más adecuadas para preparar las 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 vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de las formas farmacéuticas unitarias de este tipo son los comprimidos (que incluyen los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, suspensiones o soluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

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 vehículo 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 2 761 051 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 de paclitaxel unidas a proteínas (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;
- moléculas que actúan sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- 20 - derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 25 - 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 aromataza 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;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 35 - 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, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- 40 - 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;
- 45 - inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, -suberoilanolida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoostatina A, vorinostat;

- inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telosmetatin;
- inhibidores de metaloproteinasa de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- 5 - 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 de arsénico;
- 10 - asparaginasa;
- 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;
- 15 - talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos de factor estimulante de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim;
- 20 eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin;
- un inhibidor de citocromo P450 esteroideo 17-alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona;
- inhibidores de la glucólisis, tales como 2-desoxiglucosa;
- 25 - inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos, e inhibidores de mTOR cinasa;
- inhibidores de PI3K e inhibidores dobles de mTOR/PI3K;
- inhibidores de la autofagia, tales como cloroquina e hidrox-cloroquina;
- fármacos antagonistas del receptor de andrógenos, por ejemplo, enzalutamida o ARN-509;
- 30 - - 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).

La presente invención también se refiere 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 una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

35 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,

40 sus vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. El 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.

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

45 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.
- 5 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.
- 10 El compuesto de taxano se administra convenientemente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , concretamente para el paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El compuesto camptotecina se administra convenientemente con una dosificación de 0.1 a 400 mg 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.
- 15 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.
- 20 El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para la vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para la 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 1500 mg/m^2 , concretamente, para 5-UF en una dosis de 200 a 500 mg/m^2 , para la gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para la capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 25 Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m^2 , concretamente para la ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para el clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para la lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 30 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 60 mg/m^2 , concretamente para la doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para la daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 y para la idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 35 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. El 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.
- 40 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. El trastuzumab se administra convenientemente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, concretamente de 2 a 4 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 45 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.
- 50 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En el caso donde no se indique ninguna estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto quiere decir que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros R y S.
- 55

Ejemplos

En lo sucesivo, el término "DCM" significa diclorometano, "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "MeOH" significa metanol, "DMF" significa dimetilformamida, "Et₂O" significa éter dietílico, "EtOAc" significa acetato de etilo, "THF" significa tetrahidrofurano, "ACN" significa acetonitrilo, "EtOH" significa etanol, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "q.s." significa *quantum sufficit*, "P.F." significa punto de fusión, "iPrNH₂" significa isopropilamina, "DIPE" significa diisopropiléter, "K₂CO₃" significa carbonato potásico, "Ruphos" significa 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo, "Celite®" significa tierra de diatomeas, "NH₄Cl" significa cloruro de amonio, "Na₂S₂O₃" significa tiosulfato sódico, "Pd₂dba₃" significa Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), "Pd(Ph₃)₄" significa tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), "HATU" significa hexafluorofosfato de N-[dimetilamino]-(3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-B]piridin-3-iloxi)metilideno]-N-metilmetilaminio, "BrettPhos" significa 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, "PdCl₂dppf.DCM" significa (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (1:1), "iPrOH" significa isopropanol, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "ta" significa temperatura ambiente, "PPh₃" significa trifenilfosfina, "DMAP" significa dimetilaminopiridina, "Pd/C" significa paladio sobre carbono, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio, "MTBE" significa metil terc-butil éter, "Me-THF" significa 2-metiltetrahidrofurano, "Boc" significa t-butoxicarbonilo, "Ms" significa metanosulfonilo (mesilo), "MsO" significa mesilato, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina), "XPhos" significa diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina, "NMP" significa N-metil-2-pirrolidona, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento.

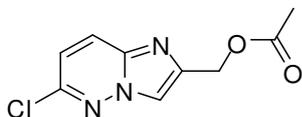
Para los intermedios que se usaron en una etapa de reacción siguiente en bruto o como un intermedio parcialmente purificado, las cantidades molares teóricas se indican en los protocolos de reacción descritos más adelante.

A. Preparación de los compuestos intermedios

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

Ejemplo A1

25 Preparación del intermedio 1:



Se disolvió 3-amino-6-cloropiridazina (50 g; 386 mmol) 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 temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada y EtOAc, se basificó con polvo de K₂CO₃ (pH = 10-11). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

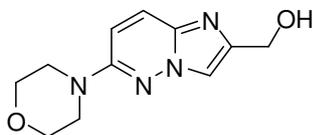
El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 50 g; fase móvil: 99 % de DCM, 1 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 38 g (44 %) del intermedio 1.

Ruta alternativa:

35 Se disolvió 3-amino-6-cloropiridazina (40 g; 309 mmol) en DME (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 capa 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.

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

Preparación del intermedio 2 :



Una mezcla del 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 enfriada, 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.

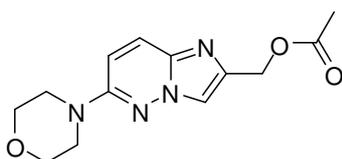
El residuo se cristalizó en DCM. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 18.8 g (61 %) del intermedio 2.

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

Ruta alternativa:

- 10 Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (7.7 g; 202.7 mmol) a una solución del intermedio 103 (28 g; 101.3 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (7.7 ml) y después una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (7.7 ml). El precipitado se filtró sobre una capa de Celite®. El filtrado se evaporó para proporcionar 20 g del intermedio 2.

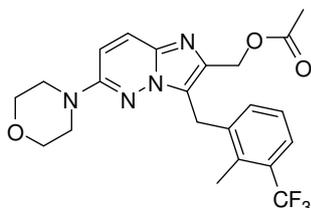
Preparación del intermedio 3



- 15 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (6.8 ml; 96.2 mmol) a una solución del 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 solución se vertió en agua y la capa orgánica se separó, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad.

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

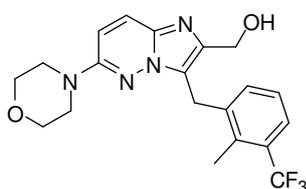
Preparación del intermedio 4



- 25 Una mezcla del intermedio 3 (15.5 g; 56.1 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benzeno (14 g; 67.3 mmol) y carbonato potásico (11.6 g; 84 mmol) en dioxano (210 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno, después se añadieron trifenilfosfina (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 a temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K_2CO_3 sólido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad.

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

Preparación del intermedio 5 :



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (9.8 g; 234 mmol) a una mezcla del 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 %) del intermedio 5.

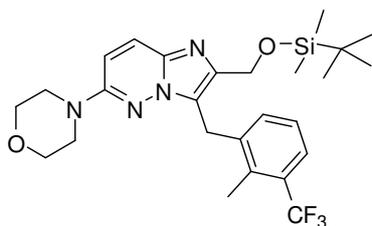
5 *Ruta alternativa:*

Una mezcla del intermedio 25 (96 g; 241 mmol) y morfolina (500 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. El precipitado se filtró, se lavó con ACN t se secó para proporcionar 70 g (71 %) del intermedio 5.

10 *Ruta alternativa:*

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (0.13 g; 3.3 mmol) a una solución del intermedio 104 (1.25 g; 2.8 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua (0.5 ml) después se añadió DCM. La mezcla de reacción se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (1.2 g) se disolvió en DCM. La parte insoluble se retiró por filtración, se lavó con DCM y se secó para dar 0.39 g (34 %) del intermedio 5. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; gradiente de 100 % de DCM a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). 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.

Preparación del intermedio 6 :

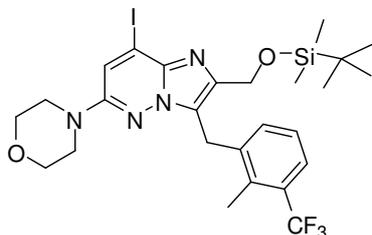


20

Se añadió imidazol (5.34 g; 35.4 mmol) a una mezcla del 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. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

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

Preparación del intermedio 7 :

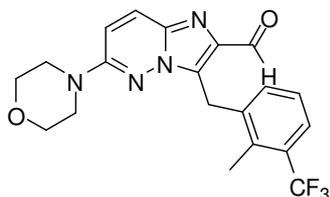


30 En una atmósfera de nitrógeno a -70 °C, se añadió gota a gota *n*-butillitio 1.6 M en THF (20.6 ml; 33 mmol) a una solución de diisopropilamina (4.5 ml; 31.7 mmol) en THF (35 ml). La solución se agitó a -70 °C durante 20 minutos y se añadió gota a gota una solución del intermedio 6 (6.6 g; 12.7 mmol) en THF (70 ml) y la reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de yodo (3.5 g; 13.9 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -70 °C. Se añadió una solución acuosa de NH₄Cl (10 %) y la reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

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

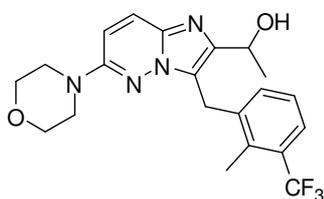
Ejemplo A2

Preparación del intermedio 8 :



Una mezcla del intermedio 5 (28.1 g; 69.2 mmol) y dióxido de manganeso (60.2 g; 692 mmol) en dioxano (620 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se evaporó para proporcionar 24.7 g (88 %) del intermedio 8.

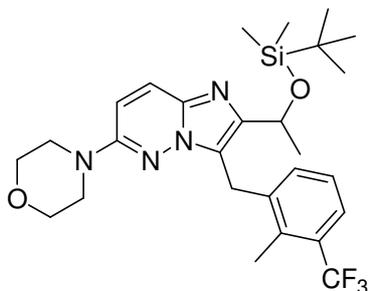
5 Preparación del intermedio 9



Se añadió gota a gota cloruro de metil magnesio (4.1 ml, 12 mmol) a una solución del intermedio 8 (2.0 g, 4.9 mmol) en THF seco (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante una noche.

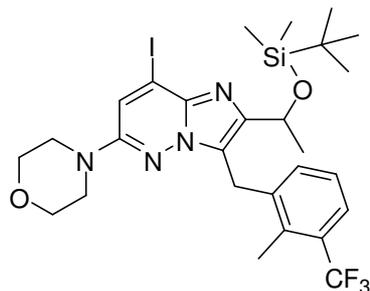
- 10 La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 2.1 g (98 %) del intermedio 9 que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación adicional.

Preparación del intermedio 10



- 15 El Intermedio 10 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 9 como material de partida (99 %).

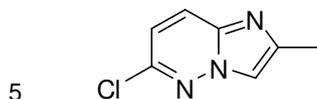
Preparación del intermedio 11



El Intermedio 11 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando el intermedio 10 como material de partida (50 %).

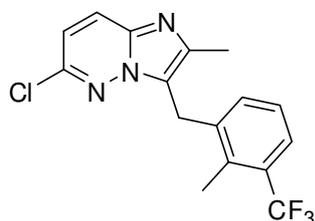
Ejemplo A3

Preparación del intermedio 12:



10 Se calentó a 90 °C 3-amino-6-cloropiridazina (50 g; 386 mmol) en cloro-2-propanona (154 ml; 1930 mmol) durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada y EtOAc, y se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en hexano. El precipitado se filtró, se lavó con pentano y se secó para proporcionar 31 g (48 %) del intermedio 12.

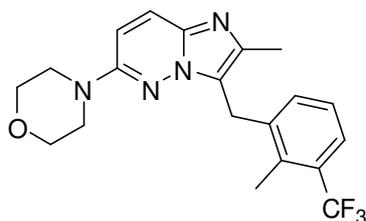
Preparación del intermedio 13:



15 Una mezcla del intermedio 12 (6.8 g; 40.6 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (11 g; 52.7 mmol) y carbonato potásico (8.4 g; 60.9 mmol) en dioxano (170 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, se añadieron trifenilfosfina (2.2 g; 8.1 mmol) y acetato de paladio (0.91 g; 4.1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 9 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

20 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 550 g; gradiente de 100 % de DCM a 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 11.2 g (81 %) del intermedio 13.

Preparación del intermedio 14:



25 Una mezcla del intermedio 13 (11 g; 32.3 mmol) y morfolina (60 ml; 683 mmol) se calentó a 120 °C durante 48 horas. La mezcla se enfrió, se evaporó, el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

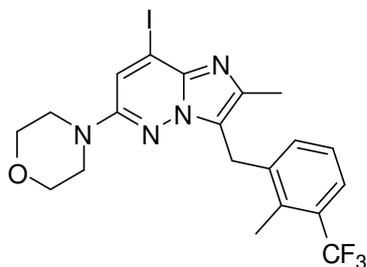
El residuo (14 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 330 g; gradiente de 100 % de DCM a 95 % de DCM 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 8.45 g (67 %) del intermedio 14.

Ruta alternativa:

30 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 105 (5 g; 22.9 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (6.2 g; 29.8 mmol) y carbonato potásico (4.7 g; 34 mmol) en dioxano (78 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, se añadieron trifenilfosfina (1.2 g; 4.6 mmol) y acetato de paladio (0.54 g; 2.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 300 g; gradiente de 100 % de DCM a 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron. El residuo (7.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 200 g; gradiente de 60 % de Heptano, 5 % de MeOH, 35 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron para proporcionar 1.6 g (18 %) del intermedio 14 y 1.8 g del intermedio 105.

Preparación del intermedio 15:

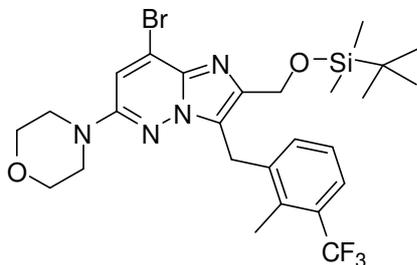


En una atmósfera de nitrógeno a -70 °C, se añadió gota a gota diisopropilamida litio *en* 2 M en hexanos/THF (27 ml; 54 mmol) a una solución del intermedio 14 (8.4 g; 21.52 mmol) y yodo (5.7 g; 22.6 mmol) en THF (180 ml). La mezcla de reacción se agitó 1 hora. Se añadió una solución acuosa al 10 % de NH₄Cl y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo (11 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 330 g; gradiente de 100 % de DCM a 95 % de DCM 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 3.5 g (32 %) del intermedio 15.

15 Ejemplo A4

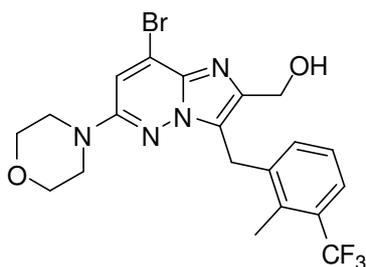
Preparación del intermedio 16 :



En una atmósfera de nitrógeno a -70 °C, se añadió gota a gota *n*-butillitio 1.6 M en THF (9.4 ml; 14.9 mmol) a una solución de diisopropilamina (2 ml; 14.4 mmol) en THF (35 ml). La solución se agitó durante 20 minutos, después se añadió gota a gota una solución del 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 solución de bromo (0.36 ml; 6.9 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NH₄Cl y se añadió EtOAc. La capa orgánica se decantó, se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo (9 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; gradiente de 100 % de DCM a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1 g (30 %) del intermedio 16.

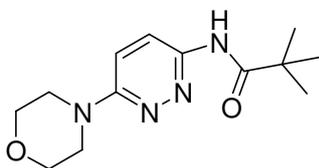
Preparación del intermedio 17 :



El Intermedio 17 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 33, usando el intermedio 16 como material de partida (71 %).

Ejemplo A5

Preparación del intermedio 18:

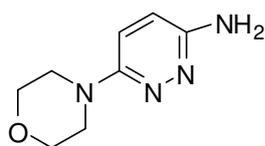


5

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 se evaporó. El residuo se vertió en agua enfriada, 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.

10 El residuo se hizo cristalizar en Et_2O . El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 69.3 g (87 %) del intermedio 18.

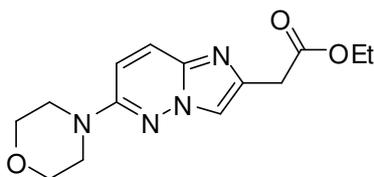
Preparación del intermedio 19:



15

El Intermedio 18 (70 g; 264.8 mmol) en HCl 6 N (132 ml; 0.8 mmol) y dioxano (1500 ml) se calentaron a 70 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró y el residuo se vertió en agua. La mezcla se basificó y se saturó con polvo de K_2CO_3 , y se extrajo varias veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 43.1 g (91 %) del intermedio 19.

Preparación del intermedio 20:

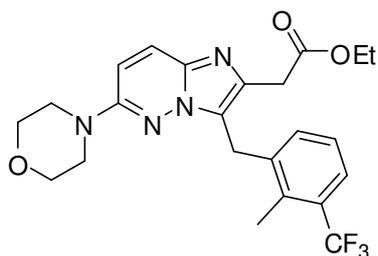


20

Se añadió gota a gota 4-cloroacetato de etilo (45.3 ml; 333 mmol) a una suspensión del intermedio 19 (24 g; 133 mmol) en $EtOH$ (720 ml). Después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 15 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió con DCM. El precipitado se retiró por filtración dando 11 g del intermedio 19. Se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo (60 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 1000 g; fase móvil 42 % de Heptano, 8 % de CH_3OH (0.1 % de NH_4OH), 50 % de $EtOAc$). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. Un residuo intermedio (16 g) que se cristalizó en Et_2O . El precipitado de color rojo se filtró, se enjuagó con Et_2O y se secó al vacío para proporcionar 13 g (39 %) del intermedio 20.

25

Preparación del intermedio 21:



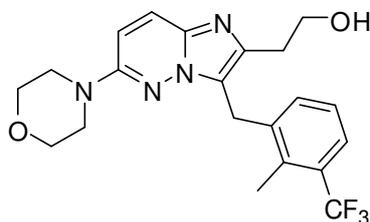
El experimento se realizó dos veces en las mismas cantidades del intermedio 7 (7 g) y, para el tratamiento y la purificación, se combinaron ambos experimentos.

5 En un tubo cerrado herméticamente, a una mezcla del intermedio 20 (7 g; 24.11 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (6.04 g; 28.93 mmol) y carbonato potásico (5 g; 36.17 mmol) en dioxano (105 ml) desgasificado en una atmósfera de nitrógeno se añadieron trifenilfosfina (1.3 g; 4.82 mmol) y acetato de paladio (0.54 g; 2.41 mmol).

10 Las mezclas de reacción se calentaron a 100 °C durante 15 horas. Las reacciones se enfriaron a temperatura ambiente, se combinaron, se vertieron en agua y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto se recogió con Et₂O, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 9 g (40 %) del intermedio 21.

Se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo (18 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 450 g; fase móvil 40 % de Heptano, 10 % de CH₃OH, 50 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 2.8 g (13 %) del intermedio 21.

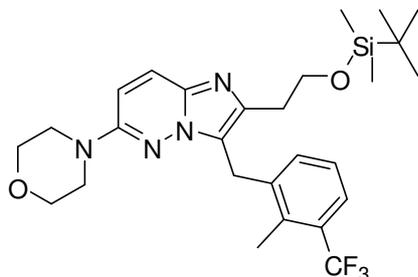
Preparación del intermedio 22:



15

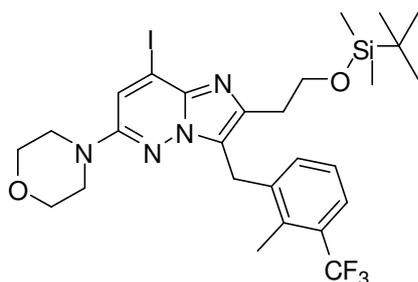
20 El Intermedio 21 (5 g; 10.8 1 mmol) en THF (250 ml) se calentó a reflujo y después se añadieron en porciones borohidruro potásico (2.33 g; 43.2 5 mmol), seguido de cloruro de litio (1.83 g; 43.25 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió con Et₂O y el precipitado de color gris se retiró por filtración para proporcionar 2.5 g (55 %) del intermedio 22.

Preparación del intermedio 23:



El Intermedio 23 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 22 como material de partida (68 %).

25 Preparación del intermedio 24:

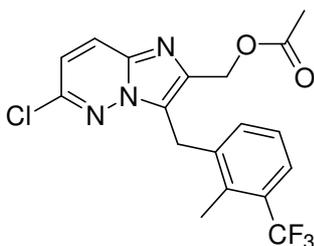


5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota *n*-butyllitio 1.6 M en THF (7.4 ml; 11.8 mmol) a una solución de diisopropilamina (1.7 ml; 11.8 mmol) en THF (10 ml) a -70 °C. La solución se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución del intermedio 23 (2.1 g; 4.0 mmol) en THF (30 ml) y se agitó a -70 °C durante 30 minutos. Una solución de yodo (2 g; 7.9 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a -70 °C. Se añadió una solución acuosa de NH₄Cl al 10 %, seguido de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

10 El residuo (9 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; fase móvil 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1.5 g (59 %) del intermedio 24.

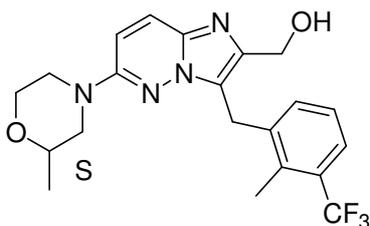
Ejemplo A6

Preparación del intermedio 25 :



15 El Intermedio 25 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 %).

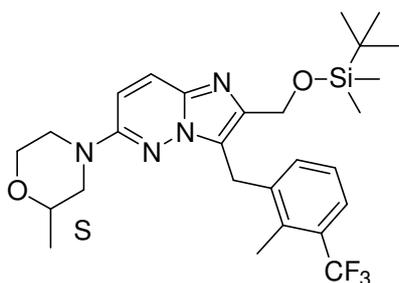
Preparación del intermedio 26 :



20 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 25 (1.3 g; 3.27 mmol), S-(2-metilmorfolina) (0.66 g; 6.54 mmol) y carbonato de cesio (2.13 g; 6.54 mmol) en 2-metil-2-butanol (13 ml) se desgasificó cuidadosamente con nitrógeno. Después, se añadieron diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.153 g; 0.33 mmol) y Pd₂dba₃ (0.3 g; 0.33 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua, se filtró a través de una capa de Celite® y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; fase móvil 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1.15 g (84 %) del intermedio 26 (enantiómero S).

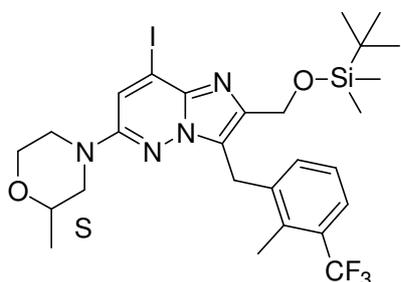
25

Preparación del intermedio 27:



El Intermedio 27 (enantiómero S) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 26 como material de partida (42 %).

Preparación del intermedio 28:

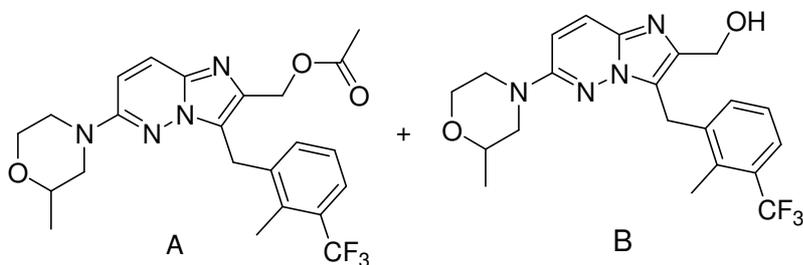


5

El Intermedio 28 (enantiómero S) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando el intermedio 27 como material de partida (30 %).

Ejemplo A7

Preparación del intermedio 29 :



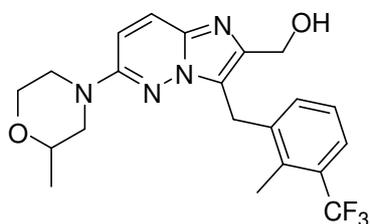
10

La reacción se dividió en 2 partes del intermedio 25 (4 g; 10 mmol).

En un tubo cerrado herméticamente, se desgasificó previamente una mezcla del intermedio 25 (8 g; 20.1 mmol), 2-metilmorfolina racémica (4 g; 40.2 mmol) y carbonato de cesio (13.1 g; 40.2 mmol) en 2-metil-2-butanol seco (80 ml). Después, se añadieron RuPhos (0.47 g; 1 mmol) y Pd₂dba₃ (0.92 g; 1 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua, se filtró a través de una capa de Celite® y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 13.1 g del intermedio 29 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

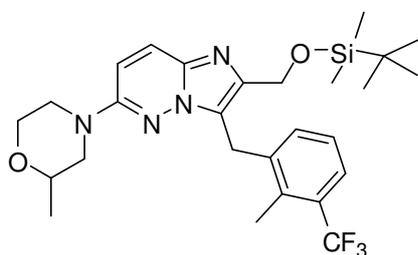
15

Preparación del intermedio 30 :



El Intermedio 30 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 29 como material de partida (67 %).

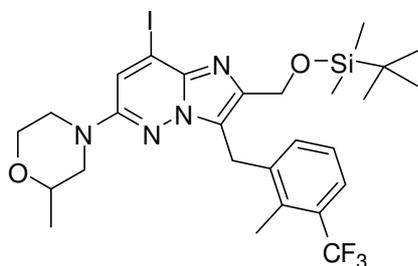
Preparación del intermedio 31:



5

El Intermedio 31 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 30 como material de partida (94 %).

Preparación del intermedio 32:

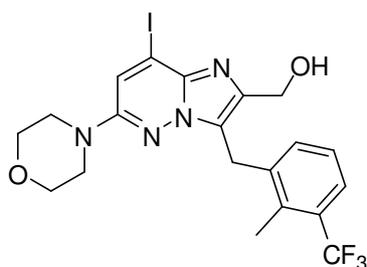


10

El Intermedio 32 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando el intermedio 31 como material de partida (46 %).

Ejemplo A8

Preparación del intermedio 33:



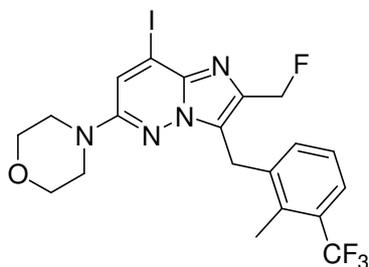
15

Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (2.3 ml; 2.3 mmol) a una solución del intermedio 7 (1.5 g; 2.3 mmol) en THF (23 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se recogió con MeOH y el precipitado se filtró y se secó para dar 0.63 g (51 %) del intermedio 33. 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 NH_4OH . a 98 % de DCM, 2 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.6 g (43 %) del intermedio 33.

Ejemplo A9

Preparación del intermedio 34 :



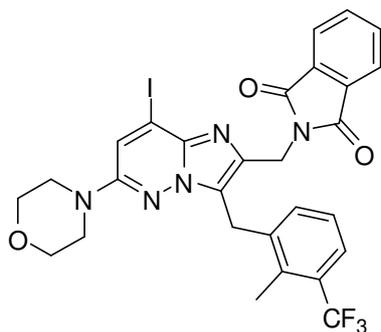
5

Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0.49 ml; 3.8 mmol) a una mezcla del intermedio 33 (0.4 g, 0.75 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 y se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Irregular SiOH , 15-40 μm , 24 g, gradiente de 100 % de DCM a 98 % de DCM, 2 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.022 g (55 %) del intermedio 34.

10

Ejemplo A10

Preparación del intermedio 35:

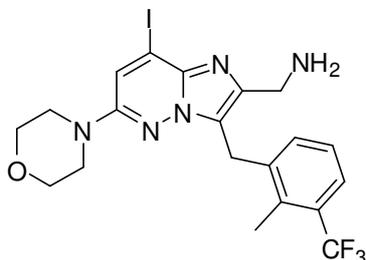


Se añadió en porciones azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.454 g; 1.97 mmol) a una solución del intermedio 33 (0.7 g; 1.32 mmol), ftalimida (0.23 g; 1.58 mmol) y trifenilfosfina (0.52 g; 1.97 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución 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 del intermedio 35.

15

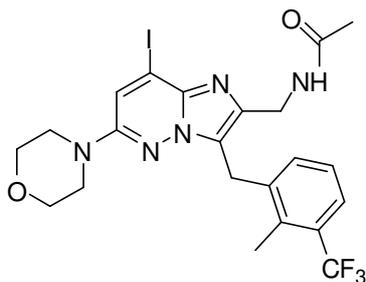
20

Preparación del intermedio 36:



5 Se añadió monohidrato de hidrazina (0.17 ml; 2.84 mmol) a una suspensión del intermedio 35 (0.51 g; 0.78 mmol) en EtOH (11 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El material insoluble se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó para dar 0.25 g (61 %) del intermedio 36.

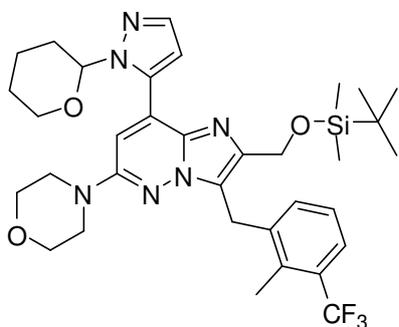
Preparación del intermedio 37:



10 Se añadió diisopropilamina (0.203 ml; 1.18 mmol) a una solución del intermedio 36 (0.250 g; 0.47 mmol) y cloruro de acetilo (0.037 ml; 0.52 mmol) en DCM (4.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron agua y DCM, la mezcla se filtró con DCM sobre Chromabond® y la capa acuosa se lavó tres veces con DCM. La capa orgánica se evaporó. El residuo (0.225 g) se recrystalizó con ACN/dietiléter. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.085 g (32 %) del intermedio 37. P.F.: 172 °C (Köfler).

Ejemplo A11

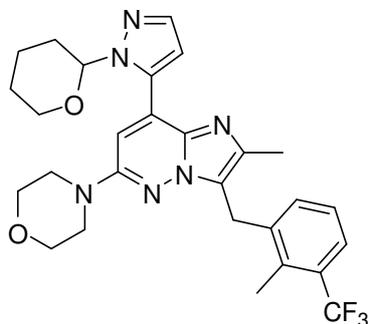
15 Preparación del intermedio 38:



20 En un tubo cerrado herméticamente y en atmósfera de nitrógeno, se añadió PdCl₂dppf.DCM (0.019 g; 0.023 mmol) a una mezcla del intermedio 7 (0.151 g; 0.23 mmol), éster de pinacol del ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)1H-pirazol-5-borónico (0.076 g; 0.28 mmol) y carbonato potásico (0.64 g; 0.47 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Después, la mezcla se calentó a 95 °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 capa de Celite®. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; gradiente de

100 % de DCM a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.1 g (64 %) del intermedio 38.

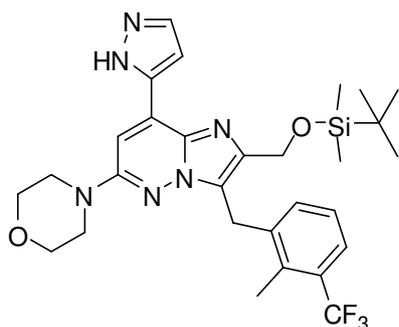
Preparación del intermedio 39:



- 5 El Intermedio 39 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 38, usando el intermedio 15 como material de partida (49 %).

Ejemplo A12

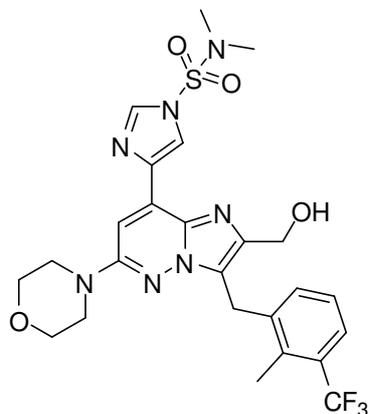
Preparación del intermedio 40:



- 10 El Intermedio 38 (0.1 g, 0.15 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0.005 g, 0.03 mmol) en MeOH (5 ml) se calentaron a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10 %) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 0.13 g del intermedio 40 que se usó directamente en la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

Ejemplo A13

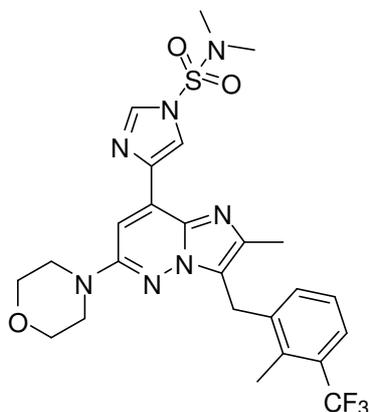
- 15 Preparación del intermedio 41:



En un tubo cerrado herméticamente y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió PdCl₂dppf.DCM (0.084 g; 0.103 mmol) a una mezcla del intermedio 17 (0.5 g; 1.0 mmol), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (0.43 g; 1.44 mmol) y carbonato potásico (0.29 g; 2.1 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4 ml). La mezcla

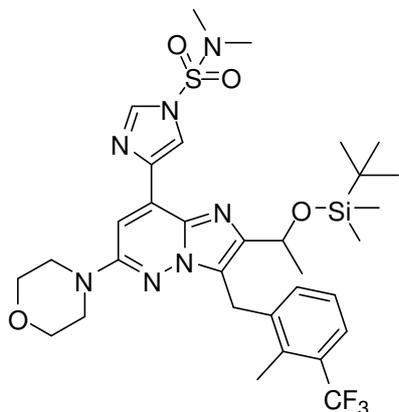
de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se añadió DCM. La suspensión se filtró sobre una capa de Celite®. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se cristalizó el residuo en ACN. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.525 g (80 %) del intermedio 41.

5 Preparación del intermedio 42:



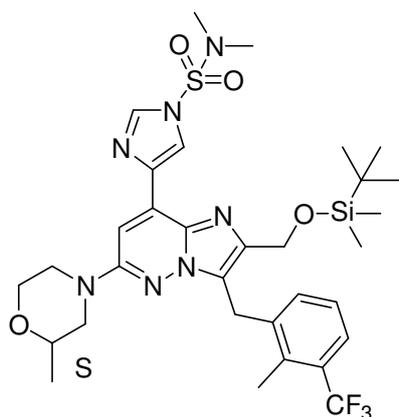
El Intermedio 42 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 41, usando el intermedio 15 como material de partida, y el intermedio 42 se usó directamente en la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

10 Preparación del intermedio 43:



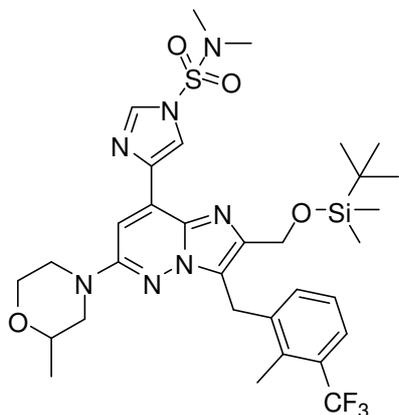
El Intermedio 43 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 41, usando el intermedio 11 como material de partida (84 %).

Preparación del intermedio 44:



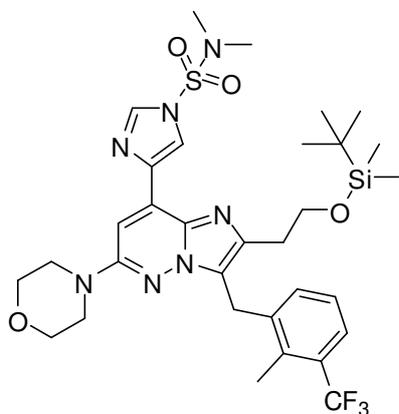
El Intermedio 44 (enantiómero S) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 41, usando el intermedio 28 como material de partida, y el intermedio 44 se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Preparación del intermedio 45:



El Intermedio 45 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 41, usando el intermedio 32 como material de partida, y el intermedio 45 se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

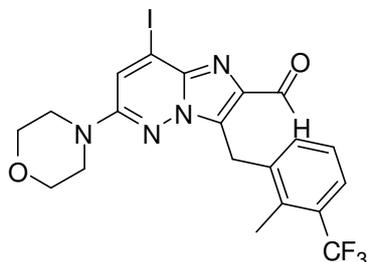
10 Preparación del intermedio 46:



El Intermedio 46 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 41, usando el intermedio 24 como material de partida, y el intermedio 46 se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 14

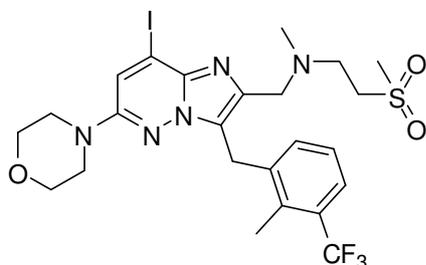
Preparación del intermedio 47:



5 El Intermedio 47 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 8, usando el intermedio 33 como material de partida (73 %).

Ejemplo 15

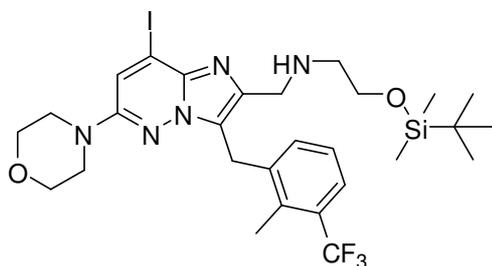
Preparación del intermedio 48:



10 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.18 g; 0.85 mmol) a una mezcla del intermedio 47 (0.3 g; 0.57 mmol), 2-(metilamino)-1-(metilsulfonyl)-etano (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 una noche a temperatura ambiente. La solución se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

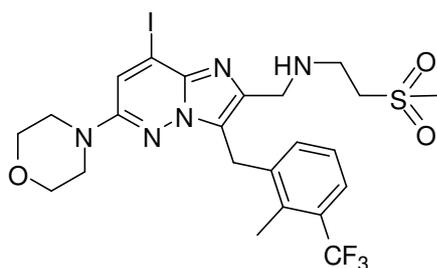
15 El residuo (1.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Irregular SiOH, 15-40 μm, 24 g, gradiente de 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.304 g (83 %) del intermedio 48.

Preparación del intermedio 49



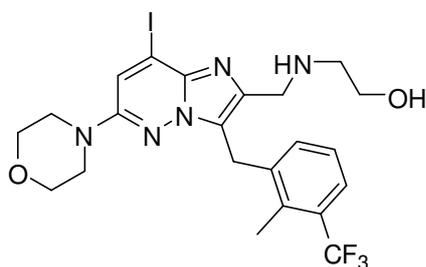
20 El Intermedio 49 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 48, usando el intermedio 47 como material de partida y 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (82 %).

Preparación del intermedio 50:



El Intermedio 50 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 48, usando el intermedio 47 como material de partida y 2-aminoetilmetil sulfona (16 %).

Preparación del intermedio 51:

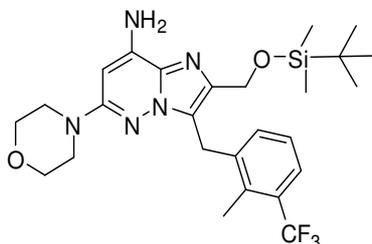


5

El Intermedio 51 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 48, usando el intermedio 47 como material de partida y etanolamina (40 %).

Ejemplo A16

Preparación del intermedio 52:



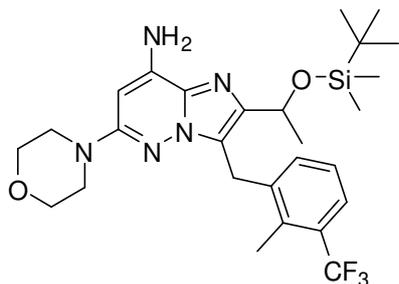
10

En un tubo cerrado herméticamente y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió clorhidrato de acetamida (0.35 g; 3.72 mmol) a una mezcla del intermedio 7 (2 g; 3.1 mmol), L-prolina (0.071 g; 0.62 mmol), carbonato de cesio (3 g; 9.3 mmol) y yoduro de cobre (0.059 g; 0.31 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La solución se vertió en agua enfriada y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

15

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 40 g, gradiente de 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 1.3 g (47 %) del intermedio 52.

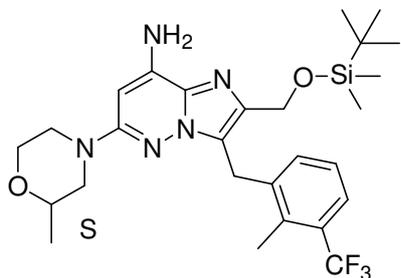
Preparación del intermedio 53 :



20

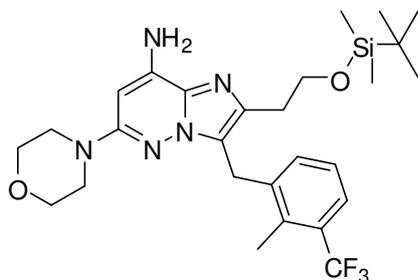
El Intermedio 53 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 55, usando el intermedio 11 como material de partida (67 %).

Preparación del intermedio 54:



- 5 El Intermedio 54 (enantiómero S) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 55, usando el intermedio 28 como material de partida (54 %).

Preparación del intermedio 55:

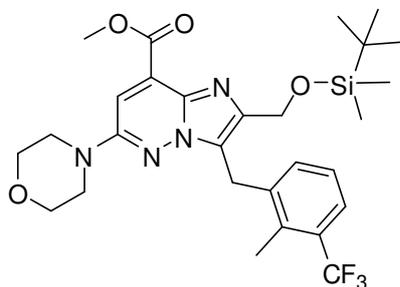


- 10 En un tubo cerrado herméticamente y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió clorhidrato de acetamida (0.138 g; 1.45 mmol) a una mezcla del intermedio 24 (0.8 g; 1.21 mmol), L-prolina (0.0028 g; 0.024 mmol), carbonato de cesio (0.138 g; 1.45 mmol) y yoduro de cobre (0.0023 g; 0.012 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La solución se vertió en agua enfriada y se añadió EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

- 15 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, gradiente de 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, a 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.111 g (17 %) del intermedio 55.

Ejemplo A17

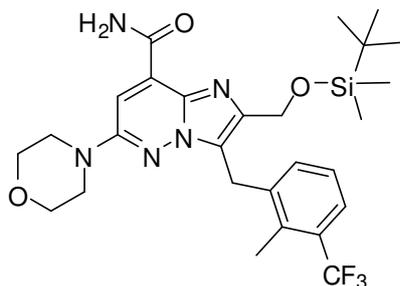
Preparación del intermedio 56:



- 20 En un tubo cerrado herméticamente, a una mezcla del intermedio 7 (0.5 g, 0.77 mmol), trietilamina (1.5 ml, 11 mmol) en MeOH (9.4 ml) previamente purgada con N₂ se añadió después Pd(PPh₃)₄ (0.089 g, 0.077 mmol). Después, la reacción se purgó durante 5 minutos más y se añadió monóxido de carbono (5 bares), la reacción se agitó durante una noche a 120 °C y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 24 g, fase móvil: 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.16 g (36 %) del intermedio 56.

Ejemplo A18

Preparación del intermedio 57:



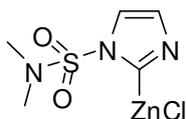
En un tubo cerrado herméticamente, el intermedio 56 (0.16 g, 0.28 mmol) en amoniaco en MeOH 7 N (1.6 ml) se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se concentró para proporcionar 0.156 g (100 %) del intermedio 57.

Ruta alternativa:

- 5 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 106 (1 g; 1.84 mmol) en THF (16 ml) y agua (0.7 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, se añadió hidrido(ácido dimetilfosfínico-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfínico-kP)]platino (II) (0.16 g, 0.37 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.06 g del intermedio 57, que se usó directamente para la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

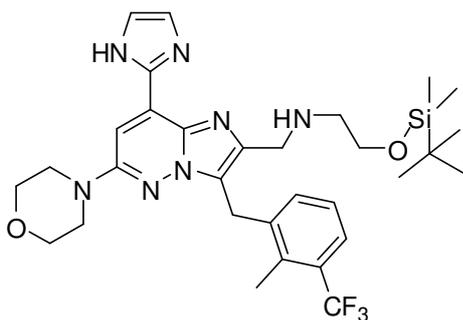
Ejemplo A19

Preparación del intermedio 58



- 15 Se añadió gota a gota *N*-butilitio (9.4 ml (1.6 M en hexanos); 15 mmol) a una solución 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 solución de cloruro de cinc (30 ml (1 M en THF); 30 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción que contenía el intermedio 58 [c=0.18 M] se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin ningún tratamiento adicional.

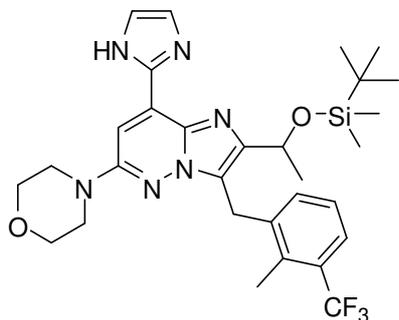
Preparación del intermedio 59:



20

- El Intermedio 58 (16 ml; 2.89 mmol; 0.18 M) se añadió gota a gota a una mezcla desgasificada previamente del intermedio 49 (0.398 g; 0.58 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.067 g; 0.058 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Se añadió más cantidad del intermedio 58 (16 ml; 2.89 mmol; 0.18 M) y se continuó agitando durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®, que se lavó con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 40 g, fase móvil 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 0.098 g (27 %) del intermedio 59.

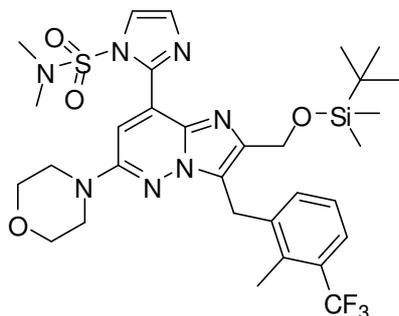
- 30 Preparación del intermedio 60:



El Intermedio 58 (12.6 ml; 2.27 mmol; 0.18 M) se añadió gota a gota una mezcla desgasificada previamente del intermedio 11 (0.3 g; 0.45 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.052 g; 0.045 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Se añadió más cantidad del intermedio 58 (16 ml; 2.89 mmol; 0.18 M) y se continuó agitando durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® que se lavó con DCM. El filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 50 g, fase móvil de 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 90 % de DCM, 10 % de CH₃OH, 1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.238 g del intermedio 60 (87 %).

Ejemplo A20

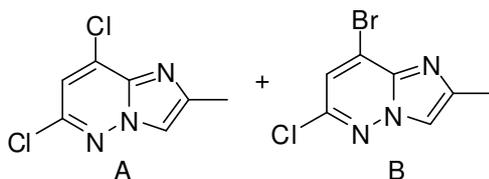
Preparación del intermedio 61:



En una atmósfera de nitrógeno, a -78 °C, se añadió n-butilitio (0.97 ml 1.6 M en hexanos, 1.55 mmol) a una solución del intermedio 58 (0.271 g, 1.55 mol) en THF (6 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de cinc (3 ml 1 M en THF; 3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se añadió a una mezcla desgasificada previamente del intermedio 7 (0.2 g; 0.31 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.036 g; 0.031 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla de reacción se calentó entre 100 °C y 60 °C durante 1 h 30 (baño de aceite precalentado, calentamiento detenido inmediatamente). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 0.440 g, que se usaron directamente en la siguiente etapa de reacción sin ningún tratamiento adicional.

Ejemplo A21

Preparación del intermedio 62:

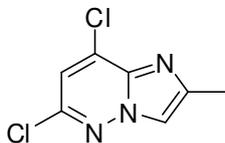


25

Se mezcló 3-amino-4-bromo-6-cloropiridazina (23.65 g; 113.46 mmol) en cloro-2-propanona (70.9 ml; 891 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Et₂O. El

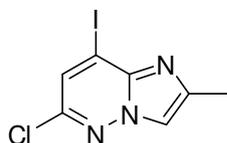
precipitado se precipitó, se lavó con Et₂O y se secó. El residuo se agitó con DCM. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 41.1 g de una mezcla del intermedio 62 (A/B: 75/25 basada en RMN ¹H).

Preparación del intermedio 63:



- 5 Se añadió trietilamina (100 ml; 0.72 mmol) a una solución del intermedio 62 (41.1 g; 0.14 mmol) en DCM (1 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se vertió en agua, la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (26.7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 330 g; gradiente de 100 % de DCM a 95 % de DCM 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo
- 10 21.1 g (72 %) del intermedio 63.

Preparación del intermedio 64:



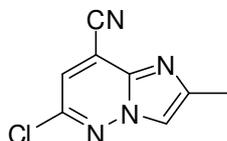
- 15 El experimento se realizó en 8 lotes. Para cada lote, se añadió ácido yodhídrico (0.23 ml, 1.8 mmol) a una solución del intermedio 63 (2.5 g, 8.8 mmol) y yoduro sódico (3.8 g, 26 mmol) en ACN (16 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 160 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia que varía de 0 a 400 W durante 40 minutos.

Los 8 lotes se combinaron para el tratamiento.

- 20 La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ y la solución se extrajo con DCM. El material insoluble se filtró, se lavó con agua, después DCM y se secó para proporcionar 0.55 g (2 %) del intermedio 64. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (28.45 g) se cristalizó en acetona. El precipitado se filtró y se secó para dar 17 g (58 %) del intermedio 64.

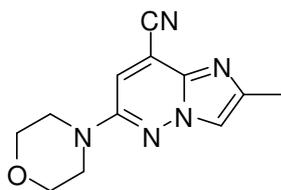
El filtrado se concentró y el residuo (11.45 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 120 g, gradiente de 90 % de heptano, 10 % de EtOAc a 70 % de heptano, 30 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 9.4 g (33 %) del intermedio 64.

- 25 Preparación del intermedio 65:



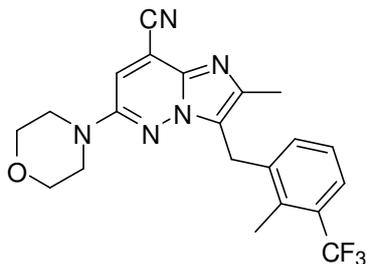
- 30 En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla del intermedio 64 (20 g, 68 mmol), cianuro de cinc (12 g, 102 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.9 g, 6.8 mmol) en DMF seca (260 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró, se vertió en agua y se añadieron 500 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se secó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 120 g, fase móvil 80 % de heptano, 20 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 6.4 g (49 %) del intermedio 65 y 6.8 g de fracciones impuras, que se purificaron por SFC aquiral (Fase estacionaria: 2-Etilpiridina, 5 μm, 150*30 mm), Fase móvil: 95 % de CO₂, 5 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 1.15 g más (9 %) del intermedio 65.

- 35 Preparación del intermedio 66:



Una mezcla del intermedio 65 (5.2 g, 27 mmol) y morfolina (47 ml, 0.54 mmol) se agitó a 25 °C durante 4 días. La mezcla se concentró a temperatura ambiente y el residuo se recogió en MeOH. El sólido se filtró, se lavó con MeOH, después Et₂O, se filtró y se secó para dar 2.49 g (38 %) del intermedio 66.

5 Preparación del intermedio 67:



Una mezcla del intermedio 66 (1.5 g; 6.16 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (1.5 g; 7.4 mmol) y carbonato potásico (1.3 g; 9.3 mmol) en dioxano (21 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron trifenilfosfina (0.33 g; 1.24 mmol) y acetato de paladio (0.14 g; 0.62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; gradiente de 100 % de DCM a 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1.5 g (59 %) del intermedio 67.

Ruta alternativa:

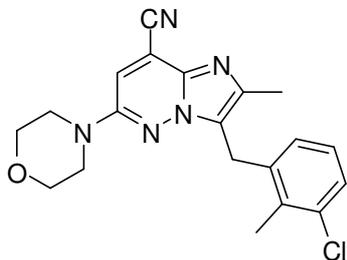
15 El Intermedio 15 (0.54 g; 1.1 mmol), cianuro de cinc (0.184 g; 1.6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.121 g; 0.1 mmol) en DMF (4 ml) se calentaron a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.14 g (33 %) del intermedio 67 y 0.122 g (27 %) del compuesto 10.

Ruta alternativa:

25 El Intermedio 107 (0.050 g; 0.14 mmol), morfolina (0.036 ml; 0.41 mmol) y fosfato potásico tribásico (0.058 g, 0.27 mmol) en tolueno (0.58 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno, después se añadieron Pd₂dba₃ (0.013 g; 0.014 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0.008 g; 0.027 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

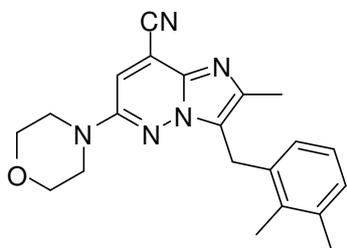
El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 25 g; fase móvil, gradiente de: 80 % de heptano, 20 % de EtOAc a 60 % de heptano, 40 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.008 g (14 %) del intermedio 67 y 0.030 g (60 %) del intermedio 107.

30 Preparación del intermedio 68:



El Intermedio 68 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 67, usando el intermedio 66 como material de partida y 1-cloro-3-(clorometil)-2-metilbenceno (68 %).

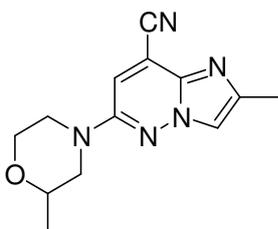
Preparación del intermedio 69:



5

El Intermedio 69 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 67, usando el intermedio 66 como material de partida y 1-(clorometil)-2,3-dimetilbenceno (69 %).

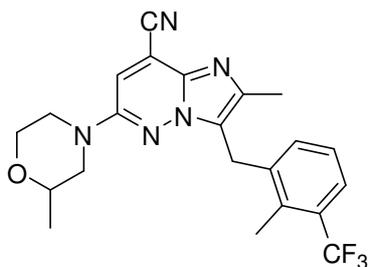
Preparación del intermedio 70:



10

El Intermedio 70 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 66, usando el intermedio 65 como material de partida (8 %).

Preparación del intermedio 71:

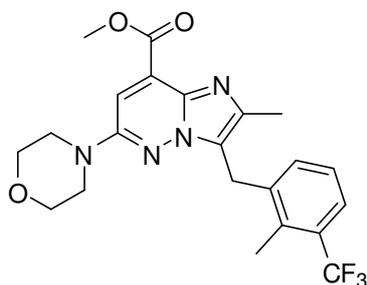


15

El Intermedio 71 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 67, usando el intermedio 70 como material de partida (50 %).

Ejemplo A22

Preparación del intermedio 72:



En un tubo cerrado herméticamente, a una solución del intermedio 67 (1.5 g, 3.6 mmol) en MeOH (29 ml) se añadió ácido sulfúrico (9.6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche.

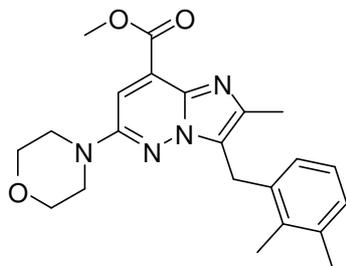
5 La mezcla se concentró, se diluyó en una solución saturada de carbonato de hidrógeno y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 40 g, gradiente de 100 % de DCM, a 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 1.6 g (96 %) del intermedio 72.

10 *Ruta alternativa:*

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 108 (1.5 g; 5.4 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (1.4 g; 6.5 mmol) y carbonato potásico (1.1 g; 8.2 mmol) en dioxano (25 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y después se añadieron trifenilfosfina (0.28 g; 1.1 mmol) y acetato de paladio (0.13 g; 0.54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; gradiente de 100 % de DCM a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1.07 g (71 %) del intermedio 72.

15

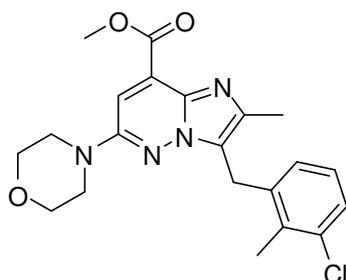
Preparación del intermedio 73:



20

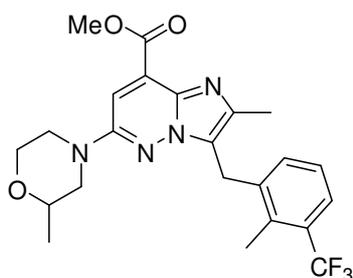
El Intermedio 73 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 72, usando el intermedio 69 como material de partida (84 %).

Preparación del intermedio 74:



El Intermedio 74 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 72, usando el intermedio 68 como material de partida, y el intermedio 74 se usó directamente en la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

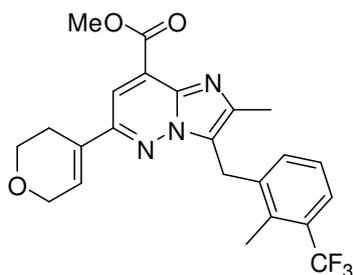
Preparación del intermedio 75:



5

El Intermedio 75 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 72, usando el intermedio 71 como material de partida (70 %).

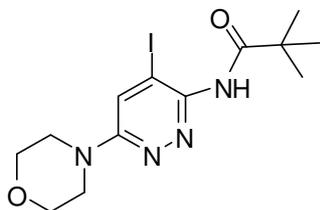
Preparación del intermedio 76:



10 El Intermedio 76 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 72, usando el intermedio 88 como material de partida (47 %).

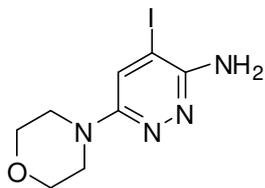
Ejemplo A23

Preparación del intermedio 77:



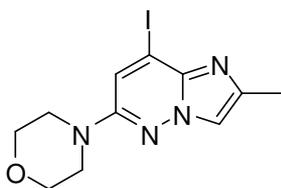
15 En una atmósfera de nitrógeno, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió n-butilitio (250 ml, 1.6 M en hexanos, 0.4 mol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (68.1 ml, 0.405 mol) en THF (265 ml) y la solución se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Después de enfriar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota una solución del intermedio 18 (13.2 g, 50 mmol) en THF (265 ml) y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se basificó con polvo de NH_4Cl . Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió con una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo (26 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 300 g; gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 15.3 g (79 %) del intermedio 77.

25 Preparación del intermedio 78:



El Intermedio 78 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 19, usando el intermedio 77 como material de partida (90 %).

Preparación del intermedio 79:

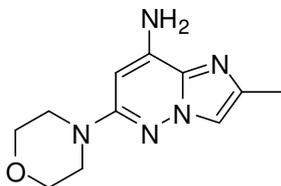


5

El Intermedio 78 (51 g; 166.6 mmol) en cloro-2-propanona (225 g; 2432 mmol) se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se basificó con una solución de Na₂CO₃ (2 M) (pH=8). El producto se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo (40 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; gradiente de 100 % de éter de petróleo a 50 % de EtOAc, 50 % de éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 35 g (60 %) del intermedio 79.

10

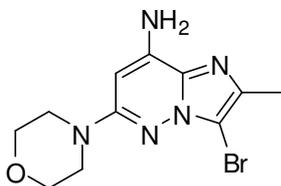
Preparación del intermedio 80:



15

El Intermedio 80 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 33, usando el intermedio 79 como material de partida (9 %).

Preparación del intermedio 81:

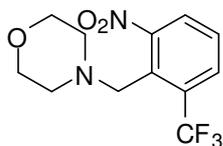


20

A una solución del intermedio 80 (0.2 g; 0.86 mmol) en ACN (4.5 ml) se añadió en porciones N-bromosuccinimida (0.15 g; 0.86 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de salmuera a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 0.23 g (86 %) del intermedio 81.

Ejemplo A24

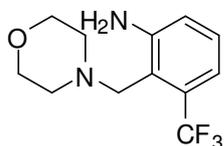
Preparación del intermedio 82:



5 Se añadieron trietilamina (4.6 ml, 32.4 mmol) y morfolina (1.7 ml, 19.4 mmol) a una solución de 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (4.6 g, 16.195 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, se vertió en agua enfriada con hielo y se añadió EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo (4.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 120 g, gradiente de 70 % de Heptano, 30 % de EtOAc a 60 % de Heptano, 40 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 2 g (43 %) del intermedio 82.

Preparación del intermedio 83:



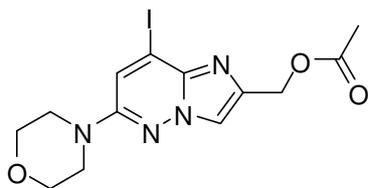
10

Una solución del intermedio 82 (2 g, 6.9 mmol), polvo de hierro (1.9 g, 34.5 mmol) y sulfato de hierro (II) heptahidrato (0.58 g, 2.1 mmol) en una mezcla de una solución saturada de NH_4Cl (20 ml) y MeOH (40 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró sobre una capa de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó 2x con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (1.4 g, 78 %) del intermedio 83.

15

Ejemplo A25

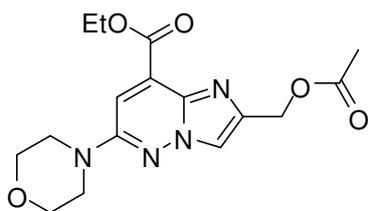
Preparación del intermedio 84:



20

Intermedio 84 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 1, usando el intermedio 77 como material de partida (9 %).

Preparación del intermedio 85:

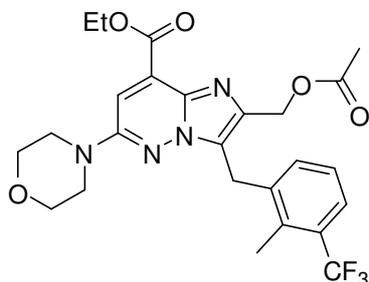


25

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 84 (0.57 g, 1.4 mmol), trietilamina (2.76 ml, 19.8 mmol) en EtOH (10 ml) se desgasificó con nitrógeno. Después, se añadieron acetato de paladio (0.031 g, 0.14 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.16 g, 0.28 mmol) y la mezcla de reacción se purgó durante 5 minutos. Se añadió monóxido de carbono (5 bares) y la reacción se agitó durante 15 horas a 100 °C. La mezcla se vertió en agua y se basificó con polvo de K_2CO_3 . Después, se añadió EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.474 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g;

gradiente de 100 % de DCM a 80 % de DCM, 20 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.116 g (24 %) del intermedio 85.

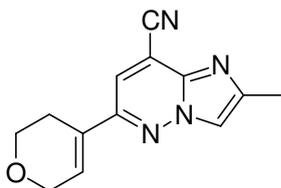
Preparación del intermedio 86:



- 5 El Intermedio 86 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 4, usando el intermedio 85 como material de partida (32 %).

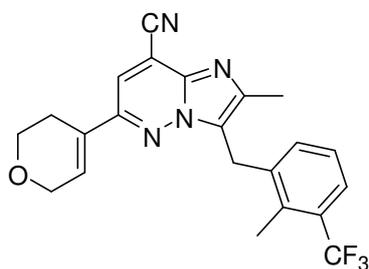
Ejemplo A26

Preparación del intermedio 87:



- 10 Una mezcla del intermedio 65 (0.5 g; 2.6 mmol), pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0.55 g; 2.6 mmol), fosfato potásico (1.6 g; 7.8 mmol) en dioxano (11 ml) y agua (4 ml) se purgó cuidadosamente con nitrógeno. Se añadió PdCl₂dppf.DCM (0.21 g; 0.26 mmol) y la mezcla de reacción se purgó una vez de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 25 g; gradiente de 100 % de DCM a 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 25 g; fase móvil de 100 % de DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.15 g (24 %) del intermedio 87.

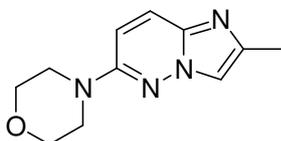
Preparación del intermedio 88:



- 20 El Intermedio 88 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 67, usando el intermedio 87 como material de partida (43 %).

Ejemplo A27

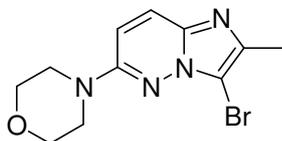
Preparación del intermedio 89:



25

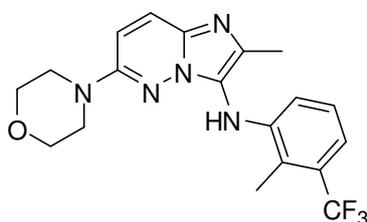
El Intermedio 89 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 2, usando el intermedio 12 como material de partida (59 %).

Preparación del intermedio 90:



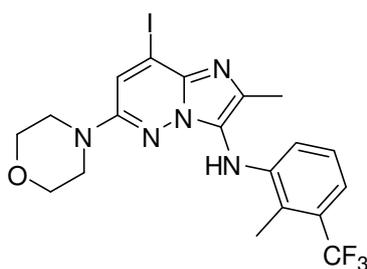
- 5 A una solución del intermedio 89 (6.0 g; 27 mmol) en ACN (143 ml) se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (5.1 g; 29 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de salmuera a la mezcla. La capa orgánica se lavó, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g; fase móvil 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 4.7 g (58 %) del intermedio 90.
- 10

Preparación del intermedio 91:



- 15 En una atmósfera de nitrógeno, en un tubo cerrado herméticamente, a una mezcla del intermedio 90 (2.0 g, 6.7 mmol), 2-metil-3-(trifluorometil)anilina (1.4 g, 8.1 mmol) y terc-butóxido sódico (1.3 g, 13 mmol) en tolueno (28 ml) desgasificada con nitrógeno, se añadieron Pd₂dba₃ (0.62 g, 0.67 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0.4 g, 1.3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de salmuera a la mezcla. La capa orgánica se lavó, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g; fase móvil: gradiente de 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH a 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 1.7 g (65 %) del intermedio 91.
- 20

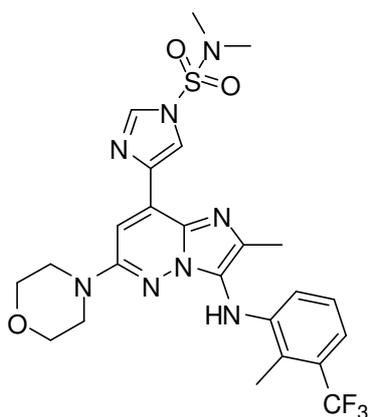
Preparación del intermedio 92:



- 25 En una atmósfera de nitrógeno, a -78 °C, se añadió gota a gota yodo (1 g; 4 mmol) a una solución del intermedio 91 (1.5 g; 3.8 mmol) en THF (31 ml). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos y se añadió diisopropilamida de litio 1.6 M en hexanos/THF (6 ml; 9.6 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de salmuera a la reacción. La capa orgánica se lavó, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.64 g (32 %) del intermedio 92.

- 30 Ejemplo A28

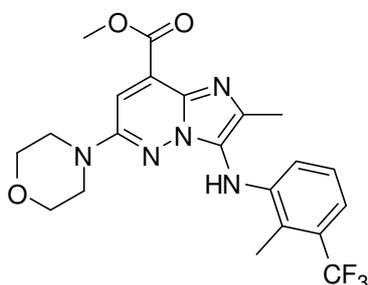
Preparación del intermedio 93:



- 5 En un tubo cerrado herméticamente, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió PdCl₂dppf.DCM (0.032 g; 0.039 mmol) a una mezcla del intermedio 92 (0.2 g; 0.39 mmol), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (0.16 g; 0.54 mmol) y carbonato potásico (0.11 g; 0.78 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se añadió DCM. La suspensión se filtró sobre una capa de Celite[®]. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, produciendo 0.36 g del intermedio 93, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin ningún tratamiento adicional.

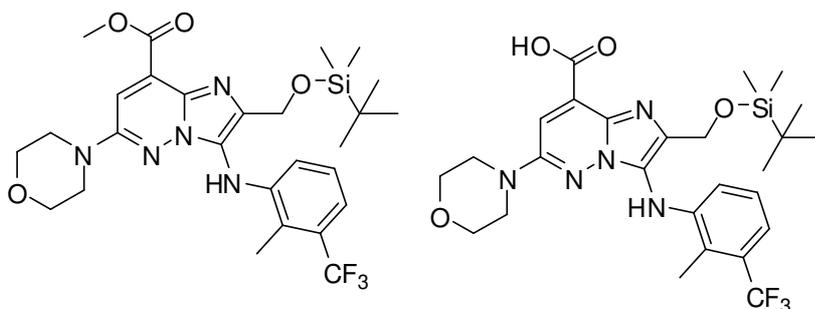
Ejemplo A29

- 10 Preparación del intermedio 94 :



- 15 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 92 (0.75 g, 1.4 mmol) y trietilamina (2.83 ml, 20.3 mmol) en MeOH (18 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.17 g , 0.45 mmol) y la reacción se purgó durante 5 minutos. Se añadió monóxido de carbono (5 bares) y la reacción se agitó durante 15 horas a 120 °C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; gradiente de 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.35 g (25 %) del intermedio 94.

Preparación del intermedio 95/intermedio 96:

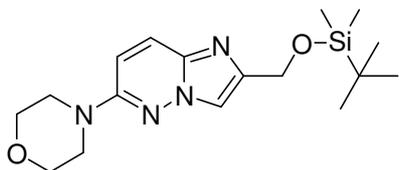


- 20 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 100 (0.25 g, 0.39 mmol) y trietilamina (0.75 ml, 5.4 mmol) en MeOH (5 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.089 g , 0.077 mmol) y la reacción se purgó durante 5 minutos. Se añadió monóxido de carbono (5 bares) y la reacción se agitó durante 15 horas a 120 °C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; gradiente de 97 %

de DCM, 3 % de CH₃OH a 85 % de DCM, 15 % de CH₃OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.08 g (36 %) del intermedio 95 y 0.114 g (52 %) del intermedio 96.

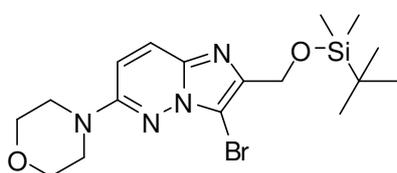
Ejemplo A30

Preparación del intermedio 97:



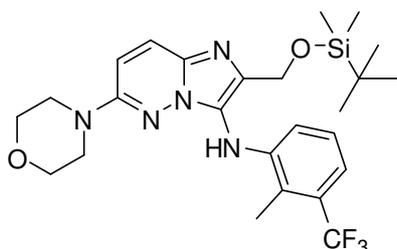
El Intermedio 97 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 2 como material de partida (72 %).

Preparación del intermedio 98:



El Intermedio 98 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 90, usando el intermedio 97 como material de partida (95 %).

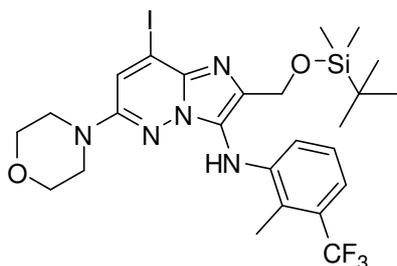
Preparación del intermedio 99:



En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del intermedio 98 (15 g, 35.1 mmol), 2-metil-3-(trifluorometil)anilina (7.4 g, 42.1 mmol), Pd₂dba₃ (3.21 g; 3.51 mmol) y carbonato de cesio (22.9 g, 70.2 mmol) en tolueno (250 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió BrettPhos (3.8 g, 7.1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, 50 % de éter de petróleo, 50 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (10 g; 33 %) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (C18, SiO₂, 250 x 50mm x 10µm, gradiente de 40 % de NH₄HCO₃ agua, 60 % de acetonitrilo a 15 % de NH₄HCO₃ agua a 85 % de acetonitrilo en 25 min). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 5.2 g (25 %) del intermedio 99.

20

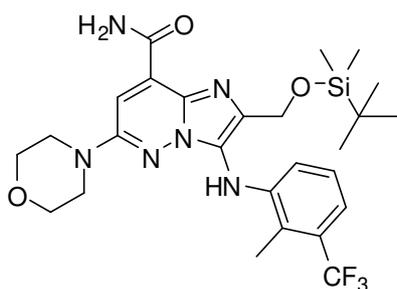
Preparación del intermedio 100:



5 En una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadió gota a gota *n*-butilitio 2.5 M en THF (17.4 ml; 43.5 mmol) a una solución de diisopropilamina (4.28 g; 42.3 mmol) en THF (50 ml). Se añadió gota a gota el Intermedio 99 (6.3 g; 12.1 mmol) en THF (45 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de yodo (3.4 g; 13.3 mmol) en THF (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a -78 °C. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (80 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 50 % de éter de petróleo, 50 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron a sequedad y se lavaron con ACN para proporcionar 1.27 g (16 %) del intermedio 100 y 1.75 g de producto impuro. Este producto impuro se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (C18, SiO₂, 250 x 50mm x 10µm, gradiente de 40 % de NH₄HCO₃ agua, 60 % de acetonitrilo a 15 % de NH₄HCO₃ agua, 85 % de acetonitrilo en 25 min). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.88 g (11 %) del intermedio 100.

Ejemplo A31

Preparación del intermedio 101:

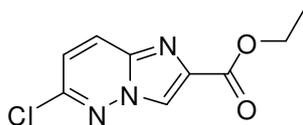


15 Se añadió diisopropilamina (0.168 ml; 0.97 mmol) a una solución del intermedio 96 (0.11 g; 0.19 mmol), 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0.053 ml; 0.25 mmol) y HATU (0.096 g; 0.25 mmol) en DMF (3.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

20 La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se lavó con agua después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 10 g, gradiente de 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.117 g (62 %) del intermedio 101.

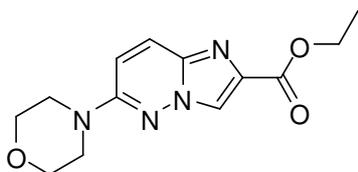
Ejemplo A32

25 Preparación del intermedio 102:



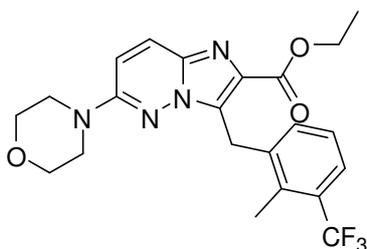
30 Se calentaron a reflujo 3-amino-6-cloropiridazina (20 g; 154.4 mmol) y bromopiruvato de etilo (38.9 ml; 308.8 mmol) en EtOH (90 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. 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 se evaporaron a sequedad para proporcionar 13.5 g (39 %) del intermedio 102.

Preparación del intermedio 103:



5 Una mezcla del intermedio 102 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, después la solución se agitó durante una noche. El precipitado se filtró para eliminar el exceso de morfolina. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g, gradiente de 99 % de DCM, 1 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 6.9 g (71 %) del intermedio 103.

Preparación del intermedio 104:

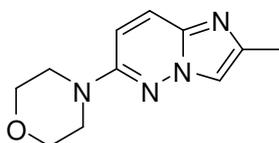


10

15 Una mezcla del intermedio 103 (2 g; 7.2 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (1.7 g; 7.96 mmol) y carbonato potásico (1.5 g; 10.9 mmol) en dioxano (29 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno, después se añadieron 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 a temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 550 g; gradiente de 100 % de DCM a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). 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 %) del intermedio 104.

Ejemplo A33

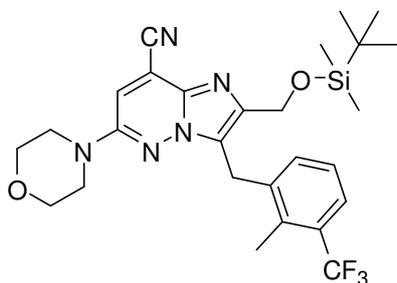
20 Preparación del intermedio 105:



25 Una mezcla del intermedio 12 (53 g; 0.32 mmol) y morfolina (550 ml; 6.25 mmol) se calentó a 120 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó, el residuo se recogió con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (57 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 550 g; gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 12.7 g (24 %) del intermedio 12 y 33.7 g (49 %) del intermedio 105.

Ejemplo A34

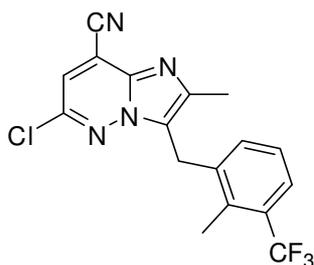
Preparación del intermedio 106:



5 En un tubo cerrado herméticamente, el Intermedio 7 (3 g; 4.6 mmol), cianuro de cinc (0.82 g; 7 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.54 g; 0.4 mmol) en DMF (20 ml) se calentaron a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; fase móvil, gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1 g (42 %) del intermedio 106 y 0.76 g (29 %) del intermedio 57.

Ejemplo A35

Preparación del intermedio 107:

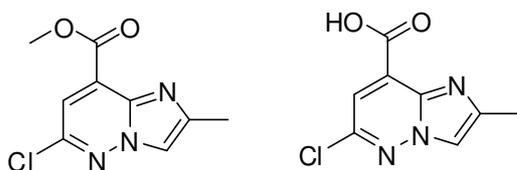


10

15 Una mezcla del intermedio 65 (0.1 g; 0.52 mmol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (0.16 g; 0.78 mmol) y carbonato potásico (0.108 g; 0.78 mmol) en dioxano (1.8 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno, después se añadieron trifenilfosfina (0.027 g; 0.104 mmol) y acetato de paladio (0.012 g; 0.052 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 25 g; 85 % de Heptano, 15 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.050 g (26 %) del intermedio 107.

Ejemplo A36

Preparación del intermedio 108:



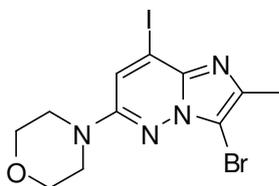
20

25 En un tubo cerrado herméticamente, a una mezcla del intermedio 79 (5 g, 14.5 mmol), trietilamina (28.3 ml, 203.4 mmol) en MeOH (50 ml) previamente purgada con N_2 se añadió después $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.004 g, 0.0029 mmol). Después, la reacción se purgó durante 5 minutos más y se añadió monóxido de carbono (6 bares), la reacción se agitó durante 2 horas a 110 °C. La reacción se vertió en agua, se basificó con polvo de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se filtró y el material insoluble se lavó con EtOAc y se secó para dar 1.7 g del intermedio 108. La capa orgánica se extrajo del filtrado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo (7 g) se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 330 g, gradiente de fase móvil: 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 2 g (50 %) del intermedio 108.

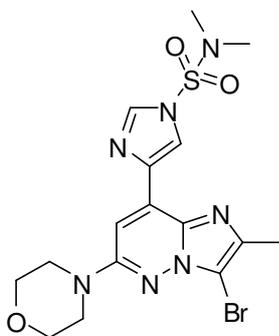
Ejemplo A37

5 Preparación del intermedio 109



El Intermedio 109 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 81, usando el intermedio 79 como material de partida (90 %).

Preparación del intermedio 110

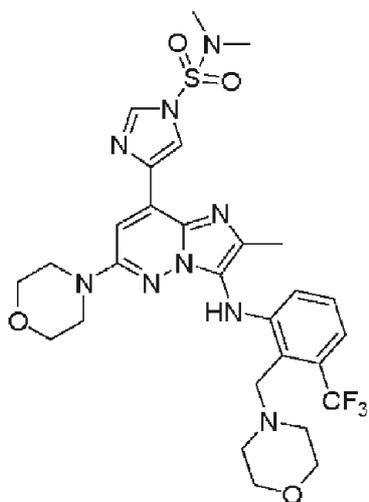


10

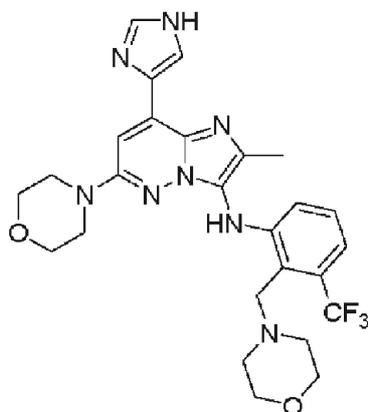
En un tubo cerrado herméticamente, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0.38 g; 0.47 mmol) a una mezcla del intermedio 109 (2 g; 4.7 mmol), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (2 g; 6.6 mmol) y carbonato potásico (1.3 g; 9.5 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se añadió DCM. La suspensión se filtró sobre una capa de Celite[®]. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se recogió con ACN, el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 1.63 g del intermedio 110 (73 %).

15

Preparación del intermedio 111 (y el compuesto 41)



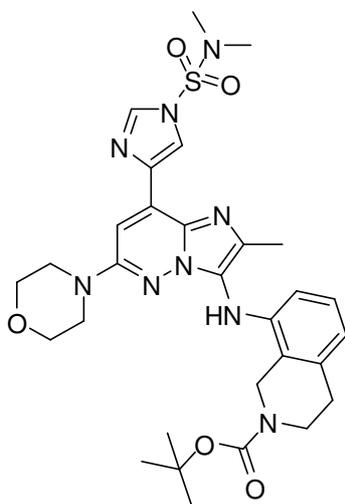
intermedio 111



compuesto 41

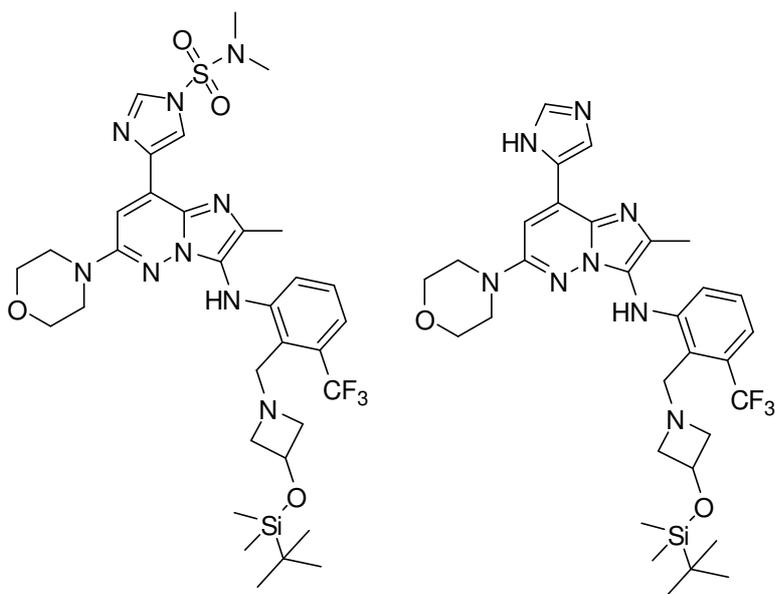
En una atmósfera de nitrógeno, en un tubo cerrado herméticamente, a una mezcla del intermedio 110 (0.2 g, 0.42 mmol), el intermedio 83 (0.133 g, 0.51 mmol) y terc-butóxido sódico (0.080 g, 0.85 mmol) en dioxano (2.5 ml), desgasificada previamente con nitrógeno, se añadieron después Pd₂dba₃ (0.039 g, 0.042 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0.025 mg, 0.085 mmol). La mezcla de reacción se puso a 140 °C durante 30 min usando un microondas monomodo con una potencia que varía de 0 a 400 W. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (0.250 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 12 g, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH a 90 % de DCM, 10 % de CH₃OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.114 g (34 %) del intermedio 111 y 0.053 g (89 % de pureza basada en LCMS; 20 %) del compuesto 41.

Preparación del intermedio 112:



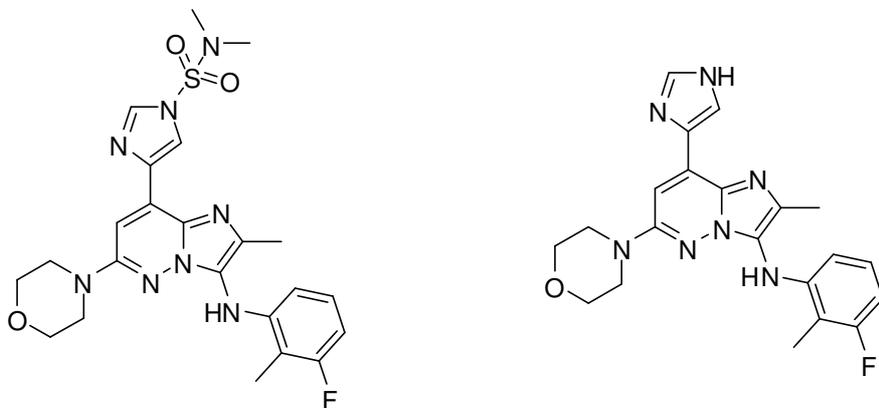
El Intermedio 112 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 111, usando el intermedio 110 como material de partida y 8-amino-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

Preparación del intermedio 120 e intermedio 121:



5 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 110 (400 mg; 0.85 mmol), el intermedio 119 (306 mg; 0.85 mmol) y terc-butóxido sódico (163 mg; 1.70 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se purgó con N₂. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (78 mg; 0.085 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (51 mg; 0.17 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la capa orgánica se decantó, se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, produciendo 613 mg de una mezcla del intermedio 120 y el intermedio 121, que se usó como tal sin purificación en la siguiente etapa de reacción.

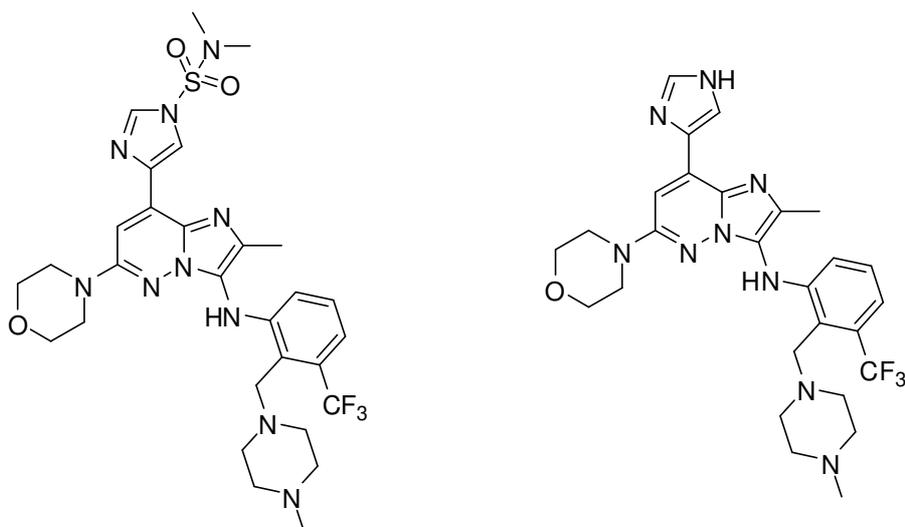
Preparación del intermedio 130 (y el compuesto 50)



10

El Intermedio 130 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 111, usando el intermedio 110 y 3-fluoro-2-metilanilina como materiales de partida. El Intermedio 130 se obtuvo en forma de una mezcla junto con el compuesto 50. La mezcla se usó directamente como tal para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

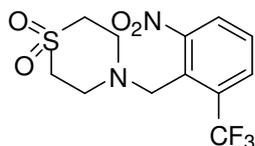
15 Preparación del intermedio 151 (y el compuesto 57)



El Intermedio 151 y el compuesto 57 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 111, usando el intermedio 110 y el intermedio 150 como materiales de partida. La mezcla del intermedio 151 y el compuesto 57 se usó directamente como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación.

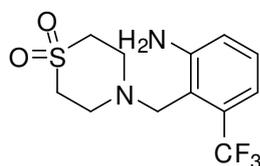
5 Ejemplo A38:

Preparación del intermedio 113:



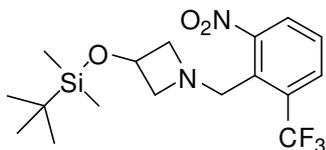
10 Se añadieron trietilamina (2 ml, 14.1 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (1.1 ml, 8.4 mmol) a una solución de 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (2 g, 7.0 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, esta se vertió en agua enfriada con hielo y se añadió DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular; 120 g, gradiente de 80 % de Heptano, 20 % de EtOAc a 60 % de Heptano, 40 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.35 g (15 %) del intermedio 113.

15 Preparación del intermedio 114:



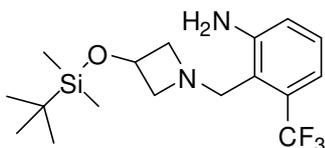
Una solución del intermedio 113 (0.56 g, 1.6 mmol), níquel Raney al 50 % en agua (0.6 g, 10.2 mmol) en EtOH (20 ml) se hidrogenó (2 atmósferas) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre una capa de Celite[®], se lavó con DCM y el filtrado se concentró (presión reducida) para proporcionar (0.47 g, 92 %) del intermedio 114.

20 Preparación del intermedio 118:



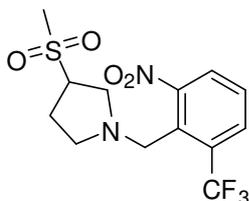
El Intermedio 118 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y 3-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-azetidina como materiales de partida (30 %).

5 Preparación del intermedio 119:



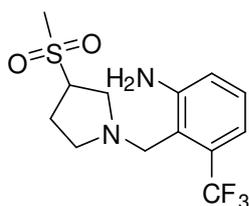
Una mezcla del intermedio 118 (1.24 g; 3.18 mmol) y níquel Raney (1.2 g; 21.51 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente a presión atmosférica de H₂ durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad, produciendo 1.08 g (94 %) del intermedio 119.

10 Preparación del intermedio 122:



El Intermedio 122 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y 3-(metilsulfonyl)pirrolidina como materiales de partida (85 %).

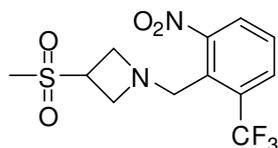
Preparación del intermedio 123:



15

El Intermedio 123 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 114, usando el intermedio 122 como material de partida (100 %).

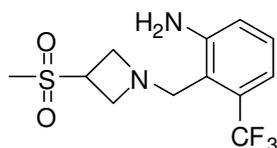
Preparación del intermedio 124:



20

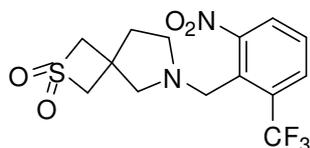
El Intermedio 124 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y clorhidrato de 3-(metilsulfonyl)-azetidina como materiales de partida (78 %).

Preparación del intermedio 125:



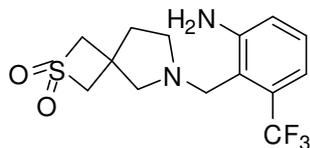
El Intermedio 125 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 114, usando el intermedio 124 como material de partida (97 %).

5 Preparación del intermedio 127:



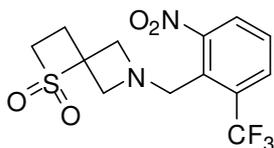
El Intermedio 127 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y hemioxalato de 2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.4]octano como materiales de partida (34 %).

10 Preparación del intermedio 128:



El Intermedio 128 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 114, usando el intermedio 127 como material de partida (100 %).

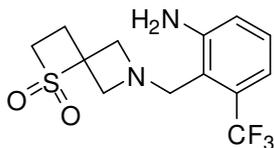
Preparación del intermedio 136:



15

El Intermedio 136 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y clorhidrato de 1,1-dióxido de 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano como materiales de partida (78 %).

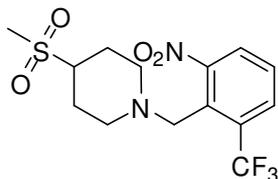
Preparación del intermedio 137:



20

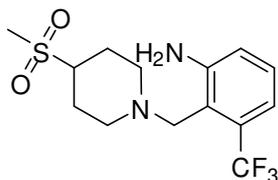
El Intermedio 137 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 114, usando el intermedio 136 como material de partida (23 %).

Preparación del intermedio 139:



El Intermedio 139 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y 4-(metilsulfonil)-piperidina como materiales de partida (100 %).

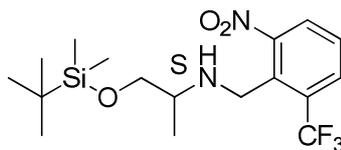
Preparación del intermedio 140:



5

El Intermedio 140 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 114, usando el intermedio 139 como material de partida (96 %).

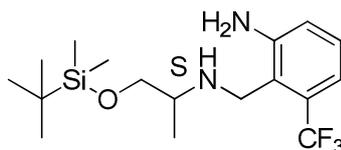
Preparación del intermedio 142:



10

El Intermedio 142 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y (2S)-1-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-propanamina como materiales de partida (49 %).

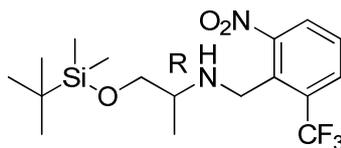
Preparación del intermedio 143:



15

El Intermedio 143 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 119, usando el intermedio 142 como material de partida (99 %).

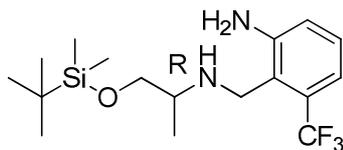
Preparación del intermedio 145:



20

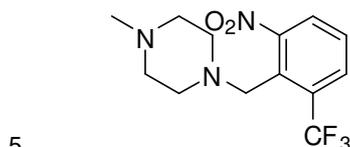
El Intermedio 145 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y (2R)-1-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-propanamina como materiales de partida (37 %).

Preparación del intermedio 146:



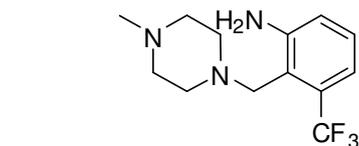
El Intermedio 146 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 119, usando el intermedio 145 como material de partida (100 %).

Preparación del intermedio 149:



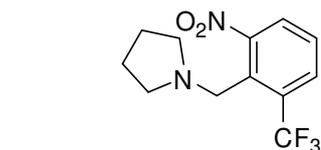
El Intermedio 149 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y 1-metilpiperazina como materiales de partida (48 %).

Preparación del intermedio 150:



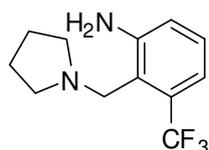
El Intermedio 150 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 119, usando el intermedio 149 como material de partida (98 %).

Preparación del intermedio 160:



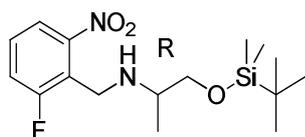
El Intermedio 160 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y pirrolidina como materiales de partida (83 %).

Preparación del intermedio 161:



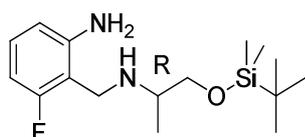
El Intermedio 161 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 114, usando el intermedio 160 como material de partida (36 %).

20 Preparación del intermedio 183:



El Intermedio 183 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando bromuro de 2-fluoro-6-nitrobencilo y (2*R*)-1-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-propanamina como materiales de partida sin purificación para la siguiente etapa (100 %).

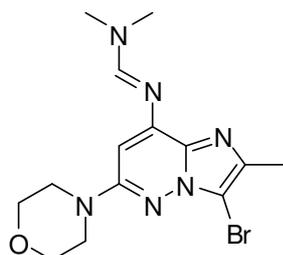
5 Preparación del intermedio 184:



El Intermedio 184 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 114, usando el intermedio 183 como material de partida con purificación sobre gel de sílice (27 %).

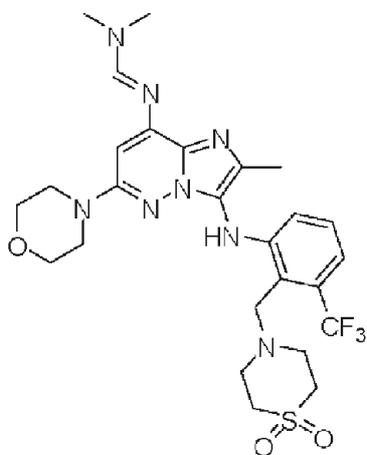
Ejemplo A39:

10 Preparación del intermedio 115:

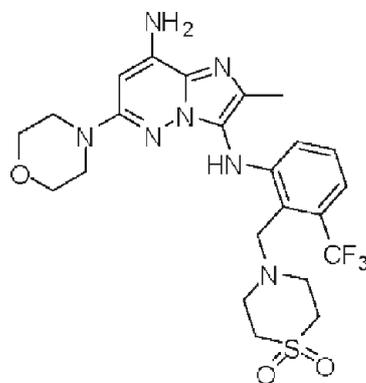


Una mezcla del intermedio 81 (1 g; 3.2 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1.3 ml; 9.6 mmol) en tolueno (45 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para dar 1.2 g del intermedio 115 (usado directamente para la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional).

15 Preparación del intermedio 116 (y el compuesto 43):



intermedio 116

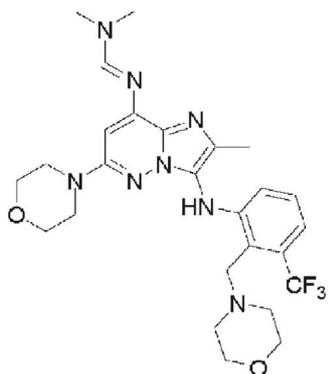


compuesto 43

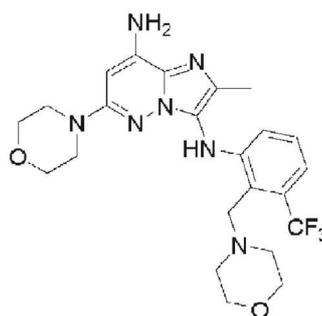
En una atmósfera de nitrógeno, en un tubo cerrado herméticamente, a una mezcla del intermedio 115 (0.2 g, 0.252 mmol), el intermedio 114 (0.25 g, 0.82 mmol) y terc-butóxido sódico (0.105 g, 1.1 mmol) en tolueno (3 ml), desgasificada

5 previamente con nitrógeno, se añadieron después Pd_2dba_3 (0.050 g, 0.055 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (0.032 mg, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. 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 (0.450 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 25 g, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH a 90 % de DCM, 10 % de CH_3OH , 0.5 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían los productos se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.045 g (14 %) del intermedio 116 y 190 mg de una segunda fracción, que se recogió con Et_2O . El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 90 mg (31 %) del compuesto 43. P.F.: 167 °C (kofler)

Preparación del intermedio 117 (y el compuesto 38):



intermedio 117



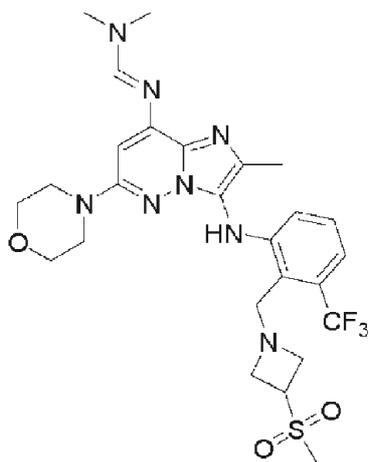
Compuesto 38

10

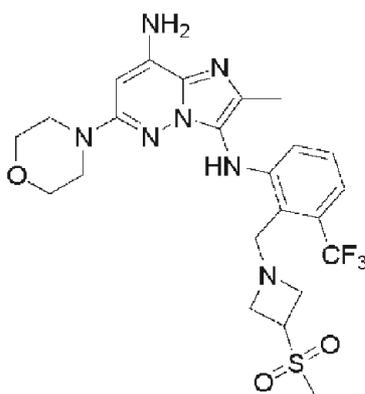
El Intermedio 117 (y el compuesto 38) se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 115 y el intermedio 83 como materiales de partida.

(rendimiento del 22 % para el intermedio 117; rendimiento del 4 % para el compuesto 38).

Preparación del intermedio 126 (y el compuesto 48):



intermedio 126



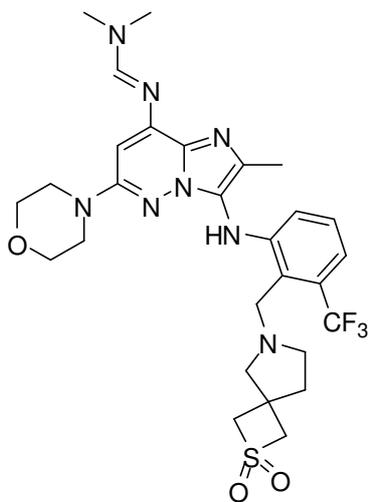
compuesto 48

15

El Intermedio 126 (y el compuesto 48) se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 125 y el intermedio 115 como materiales de partida.

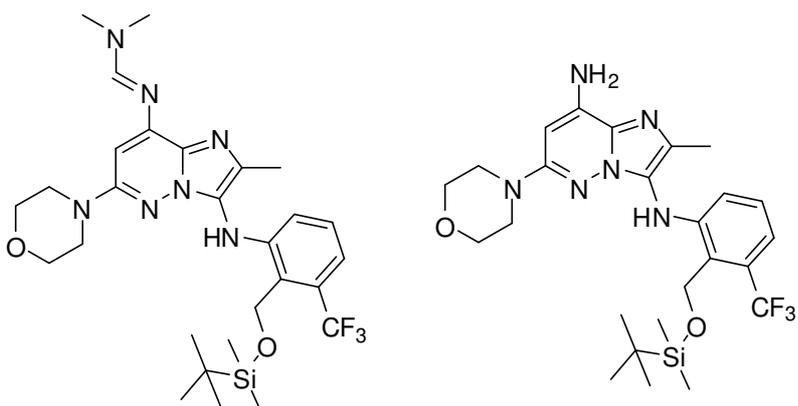
(rendimiento del 14 % para el intermedio 126; rendimiento del 49 % para el compuesto 48).

Preparación del intermedio 129:



El Intermedio 129 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 128 y el intermedio 115 como materiales de partida (50 %).

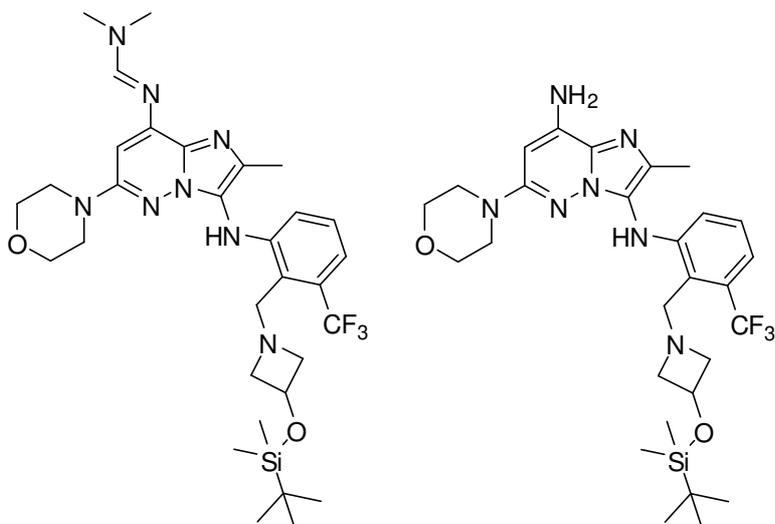
Preparación del intermedio 132 e intermedio 133:



5

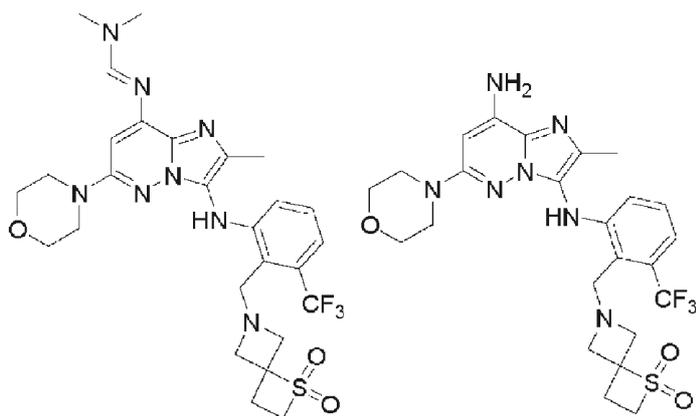
El Intermedio 132 y el intermedio 133 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 131 y el intermedio 115 como materiales de partida (rendimiento del 16 % para el intermedio 132; rendimiento del 17 % para el intermedio 133).

Preparación del intermedio 134 e intermedio 135:



El Intermedio 134 y el intermedio 135 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 119 y el intermedio 115 como materiales de partida (rendimiento del 11 % para el intermedio 134; rendimiento del 29 % para el intermedio 135).

5 Preparación del intermedio 138 (y el compuesto 53)



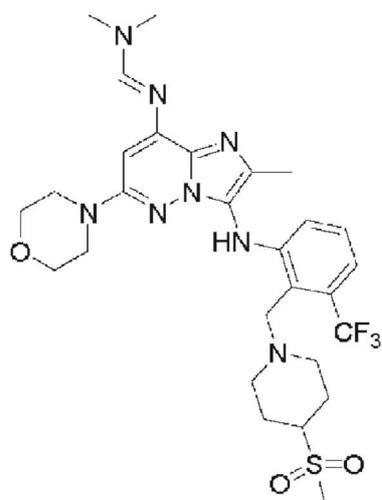
intermedio 138

compuesto 53

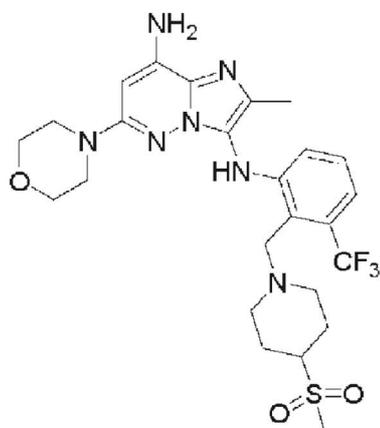
El Intermedio 138 (y el compuesto 53) se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 137 y el intermedio 115 como materiales de partida.

(rendimiento del 34 % para el intermedio 138; rendimiento del 24 % para el compuesto 53).

10 Preparación del intermedio 141 (y el compuesto 54):



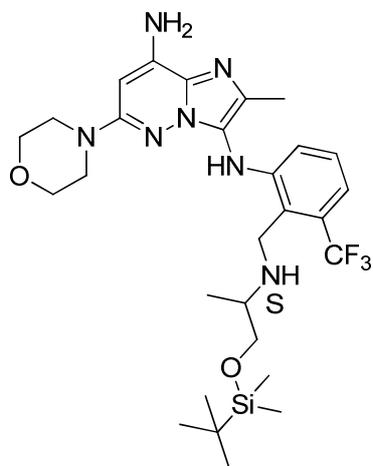
intermedio 141



compuesto 54

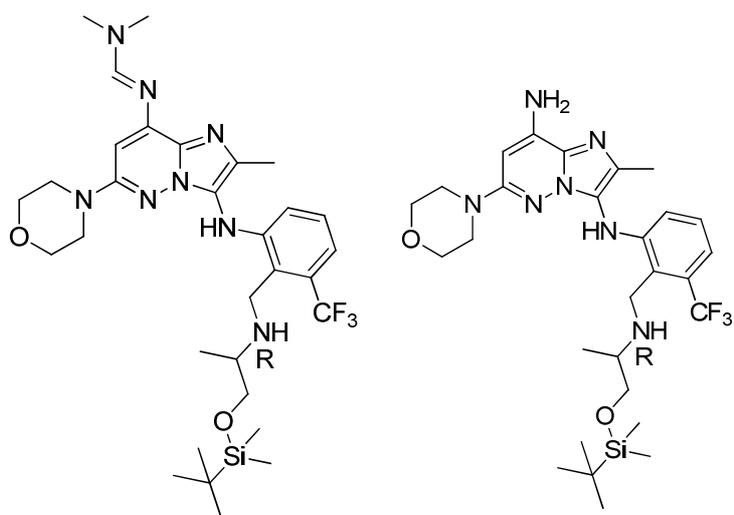
El Intermedio 141 (y el compuesto 54) se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 140 y el intermedio 115 como materiales de partida. Se obtuvo una mezcla del intermedio 141 y el compuesto 54 (proporción 47/53 evaluada por LC/MS).

5 Preparación del intermedio 144:



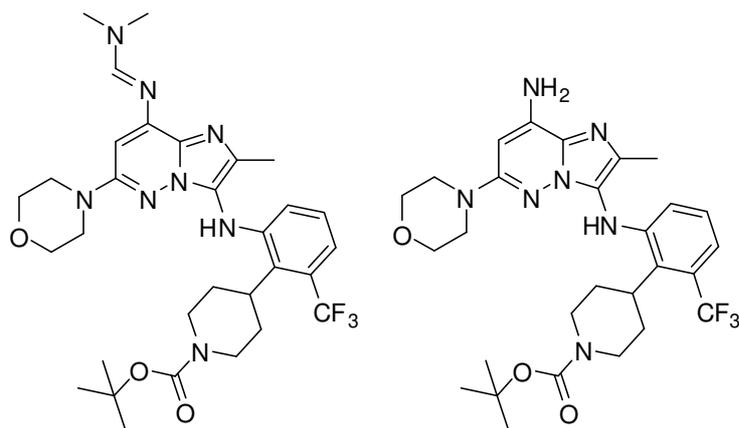
El Intermedio 144 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 143 y el intermedio 115 como materiales de partida (40 %).

Preparación del intermedio 147 e intermedio 148:



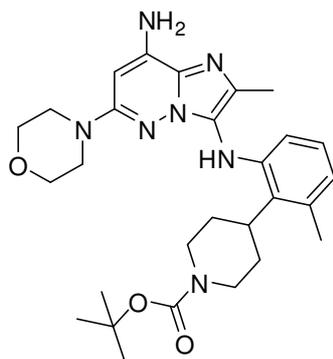
El Intermedio 147 y el intermedio 148 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 146 y el intermedio 115 como materiales de partida (rendimiento del 51 % para el intermedio 147; rendimiento del 22 % para el intermedio 148).

5 Preparación del intermedio 154 e intermedio 155:



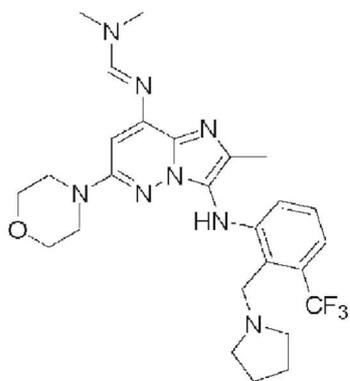
El Intermedio 154 y el intermedio 155 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 153 y el intermedio 115 como materiales de partida (rendimiento del 39 % para el intermedio 154; rendimiento del 13 % para el intermedio 155).

10 Preparación del intermedio 159:

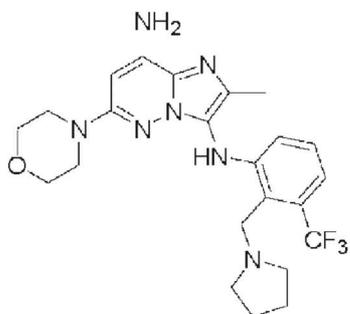


El Intermedio 159 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 158 y el intermedio 115 como materiales de partida (18 %).

Preparación del intermedio 162 (y el compuesto 62):



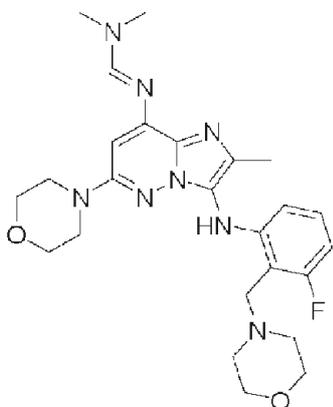
intermedio 162



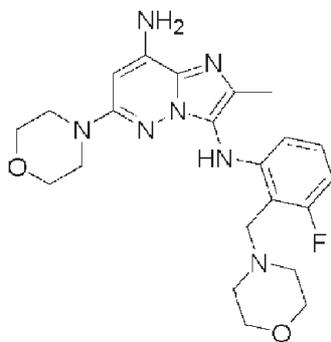
compuesto 62

- 5 El Intermedio 162 (y el compuesto 62) se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 161 y el intermedio 115 como materiales de partida. Se obtuvo una mezcla del intermedio 162 y el compuesto 62 (proporción 58/31 evaluada por LC/MS).

Preparación del intermedio 163 (y el compuesto 63):



intermedio 163

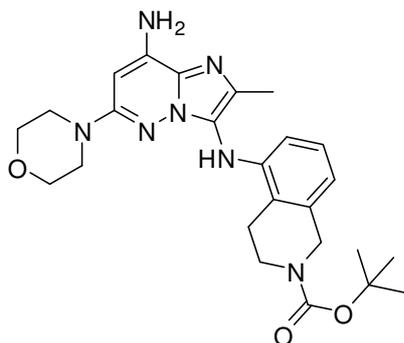


compuesto 63

10

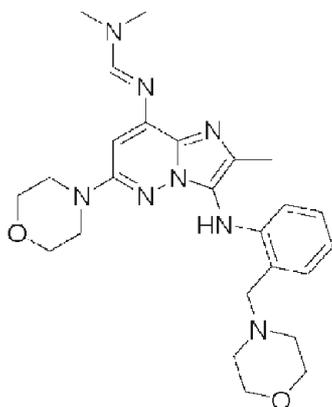
El Intermedio 163 (y el compuesto 63) se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando 3-fluoro-2-(4-morfolinilmetil)-bencenammina y el intermedio 115 como materiales de partida. Se obtuvo una mezcla del intermedio 163 y el compuesto 63.

Preparación del intermedio 164:

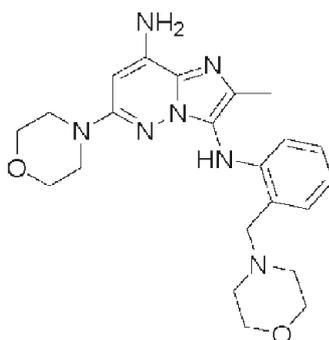


El Intermedio 164 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando 5-amino-3,4-dihidro-,1,1-dimetiletil éster del ácido 2(1*H*)-isoquinolincarboxílico y el intermedio 115 como materiales de partida (68 %).

5 Preparación del intermedio 179 (y el compuesto 69):



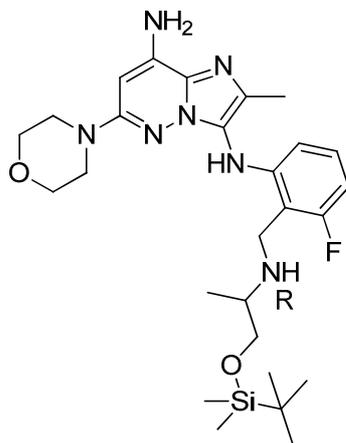
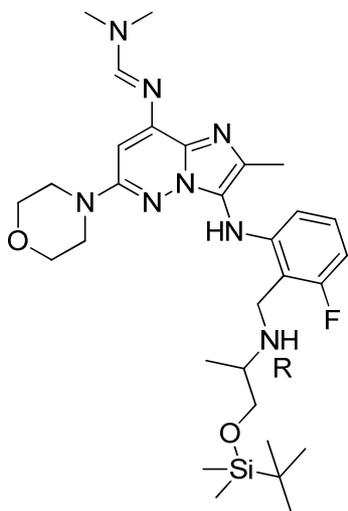
intermedio 179



compuesto 69

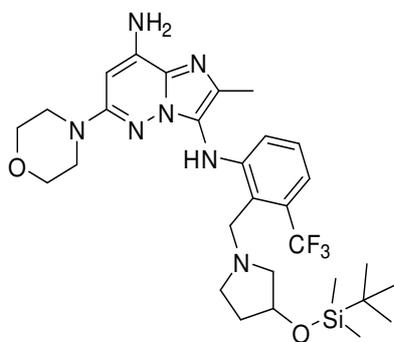
10 El intermedio 179 (y el compuesto 69) se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando 2-(morfolin-4-ilmetil)anilina y el intermedio 115 como materiales de partida (rendimiento del 26 % para el intermedio 179; rendimiento del 10 % para el compuesto 69).

Preparación del intermedio 185a y el intermedio 185b:



El Intermedio 185a y el intermedio 185b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 184 y el intermedio 115 como materiales de partida. Se obtuvo una mezcla del intermedio 185a y el intermedio 185b y se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

Preparación del intermedio 199:

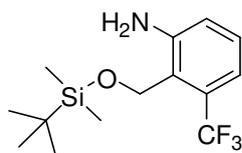


5

El Intermedio 199 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 116, usando el intermedio 190 y el intermedio 198 como materiales de partida (32 %).

Ejemplo A40:

Preparación del intermedio 131:



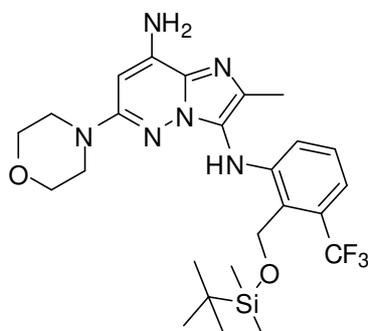
10

Se añadió cloro *tert*-butildimetilsilano (1.19 g; 7.91 mmol) a una solución de 2-amino-6-(trifluorometil)-bencenometanol (1.26 g; 6.59 mmol) e imidazol (1.34 g; 19.78 mmol) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 . La fase orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; gradiente de 0 % de EtOAc, 100 % de heptano a 40 % de EtOAc, 60 % de heptano). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1.06 g (53 %) del intermedio 131.

15

Ejemplo A41:

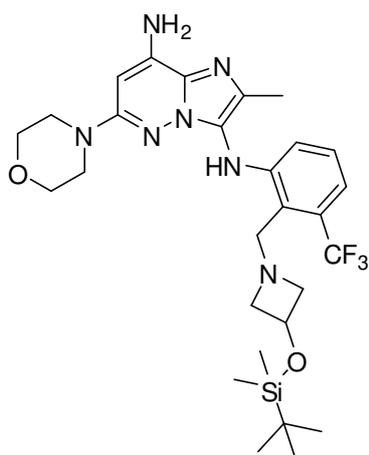
Preparación del intermedio 133:



20

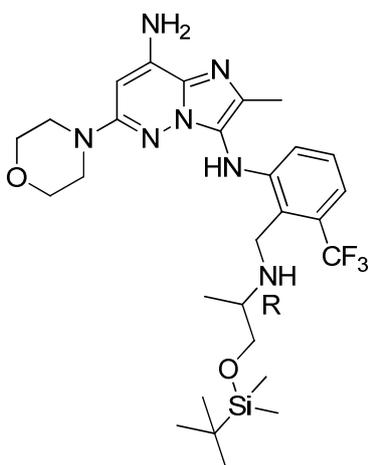
El Intermedio 133 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 45, usando el intermedio 132 como material de partida (100 %).

Preparación del intermedio 135:



El Intermedio 135 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 45, usando el intermedio 134 como material de partida (100 %).

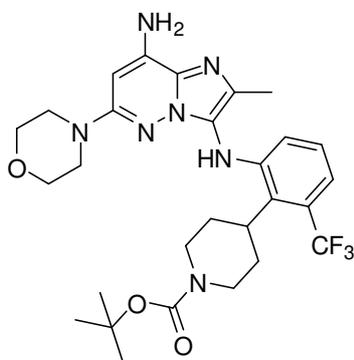
Preparación del intermedio 148:



5

El Intermedio 148 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 45, usando el intermedio 147 como material de partida (100 %).

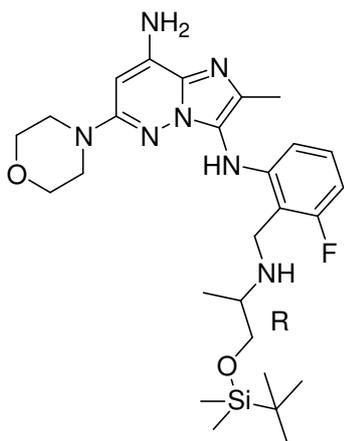
Preparación del intermedio 156:



10

El Intermedio 156 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 45, usando el intermedio 154 como material de partida (89 %).

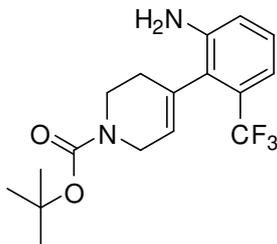
Preparación del intermedio 186:



5 Una mezcla del intermedio 185a y 185b (0.37 g, 0.62 mmol) y cloruro de cinc (0.505 g, 3.71 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (0.570 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 40 g; gradiente: de 98 % de DCM, 20 % de MeOH a 94 % de DCM, 6 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.145 g del intermedio 186.

Ejemplo A42:

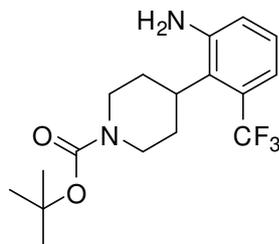
Preparación del intermedio 152:



10

15 Una mezcla de 2-bromo-3-(trifluorometil)benzenamina (9.6 g; 40 mmol), ácido 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1-dimetilester-1(2H)-piridincarboxílico (14.84 g; 48 mmol), [1,1'-bis[bis(1,1-dimetiletil)fosfino]ferroceno]dicloro-paladio (652 mg; 1 mmol) y carbonato sódico (16.96 g; 160 mmol) en agua (100 ml) y THF (300 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: de 100 % de éter de petróleo a 50 % de éter de petróleo, 50 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 12 g (95 %, cristales de color blanco) del intermedio 152.

Preparación del intermedio 153:

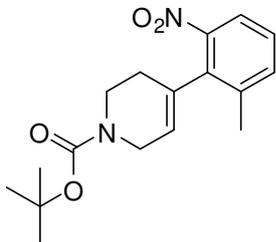


20

25 Una mezcla del intermedio 152 (13 g; 37.97 mmol) en EtOH (200 ml) se hidrogenó (50 psi) a 45 °C con Pd al 10 %/C (13 g). Después del consumo de hidrógeno (1 equivalente, 18 horas), el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo (13 g) se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: SYNERGI, Caudal: 80 ml/min, Fase móvil A: agua purificada (que contenía TFA al 0.1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 65 % de fase A, 35 % de fase B a 25 % de fase A, 75 % de fase B). Las fracciones puras se recogieron y el pH del disolvente se ajustó a 8 con una solución

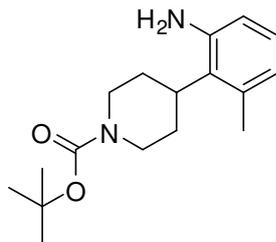
acuosa al 10 % de NaHCO₃. La capa orgánica se evaporó y se añadió EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar 6.1 g (45 %) del intermedio 153.

Preparación del intermedio 157:



- 5 Una mezcla de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenzono (12.96 g; 60 mmol), ácido 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1-dimetilester-1(2H)-piridincarboxílico (22.26 g; 72 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.9 g; 6 mmol) y carbonato sódico (25.44 g; 240 mmol) en agua (100 ml) y 1,4-dioxano (400 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: de 100 % de éter de petróleo a 50 % de éter de petróleo, 50 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 15 g (75 %) del intermedio 157 en forma de un sólido de color amarillento.

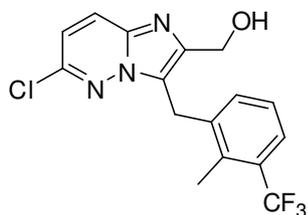
Preparación del intermedio 158:



- 15 Una mezcla del intermedio 158 (10 g; 31.41 mmol) en EtOH (150 ml) se hidrogenó (45 psi) a 45 °C con Pd al 10 %/C (10 g). Después del consumo del H₂ (4 equiv.), el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en EtOH (150 ml) y se hidrogenó (50 psi) a 65 °C con Pd al 10 %/C (10 g). Después del consumo del H₂, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo (9 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 75 % de éter de petróleo, 25 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 3.4 g (34 %) del intermedio 158.

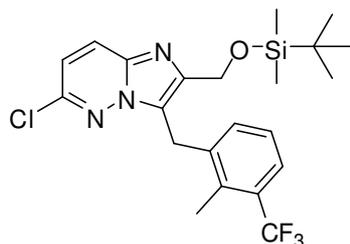
20 Ejemplo A43:

Preparación del intermedio 166:



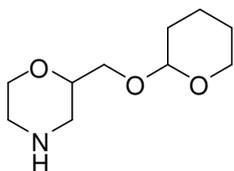
- 25 Se añadió gota a gota NaOH (1 M en agua) (26.6 ml; 26.6 mmol) a una solución del intermedio 25 (5.3 g; 13.3 mmol) en THF (65 ml) y EtOH (65 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se recogió en DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío para dar 4.54 g (95 %; sólido de color pardo) del intermedio 166.

Preparación del intermedio 167:



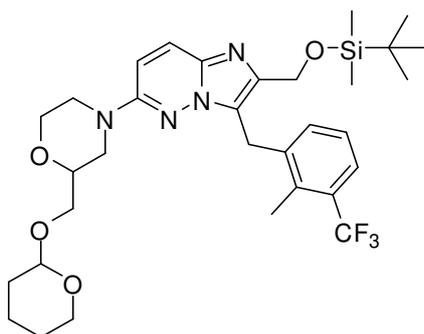
5 Se añadieron imidazol (2.58 g; 37.9 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (3.81 g; 25.3 mmol) a una solución del intermedio 166 (4.54 g; 12.6 mmol) en DMF (65 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se recogió en EtOAc. Se añadió una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y las capas se separaron. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x), se secaron sobre MgSO₄, se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (6.39 g; sólido de color beige) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular, 30 μm, 200 g, gradiente: de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 4.94 g (83 %; sólido de color blanquecino) del intermedio 167.

10 Preparación del intermedio 168:



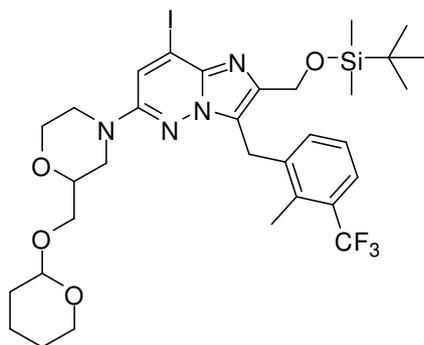
15 Se añadieron p-toluenosulfonato de piridinio (82 mg; 0.33 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0.595 ml; 6.51 mmol) a una solución de 2-morfolinmetanol (500 mg, 3.26 mmol) en DCM (32 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después, se añadió una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó con NH₄Cl (sólido) hasta pH = 7 y se extrajeron con DCM (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (755 mg, acetite de color amarillo pálido) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular, 30 μm, 40 g, gradiente: de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 558 mg (85 %, aceite de color amarillo) del intermedio 168.

20 Preparación del intermedio 169:



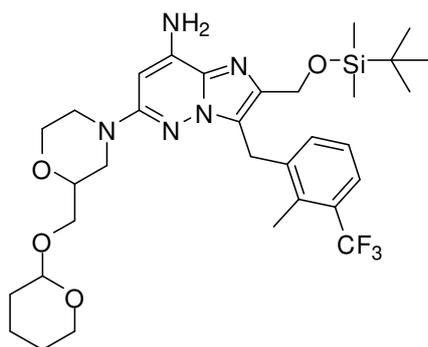
25 En un tubo cerrado herméticamente, el intermedio 168 (514 mg; 2.55 mmol) y Cs₂CO₃ (1.66 g; 5.11 mmol) se añadieron a una solución del intermedio 167 (800 mg; 1.70 mmol) en 2-metil-2-butanol (17 ml). La mezcla de reacción se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (78 mg; 0.09 mmol) y Ruphos (79 mg; 0.17 mmol) y la mezcla se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. La torta se lavó con DCM/MeOH (9:1) y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recogió en DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (1.49 g, aceite de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-30 μm, 50 g, gradiente: de 100 % de DCM a 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 985 mg (86 %, aceite de color naranja) del intermedio 169.

30 Preparación del intermedio 170:



- 5 En un reactor Schlenck, se añadió n-butilitio (1.49 ml; 1.6 M, 2.38 mmol) a una solución de diisopropilamina (0.323 ml; 2.28 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 20 min y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 169 (580 mg; 0.91 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió gota a gota una solución de yodo (255 mg; 1.01 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h30. La mezcla de reacción se elevó a ta, se inactivó lentamente con una solución acuosa al 10 % de NH₄Cl y se añadió EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (840 mg, espuma de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g, gradiente: de 100 % de DCM a 85 % de DCM, 15 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 495 mg (53 %, espuma de color naranja pálido) del intermedio 170.

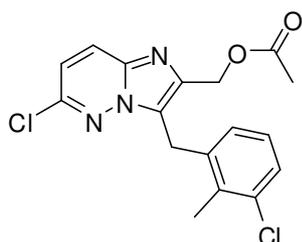
Preparación del intermedio 171:



- 15 En un tubo cerrado herméticamente, se añadieron L-prolina (6.05 mg; 0.05 mmol), clorhidrato de acetamida (30 mg; 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (257 mg; 0.79 mmol) a una solución del intermedio 170 (200 mg; 0.263 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). Después, se añadió CuI (5 mg; 0.03 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y salmuera (3 x), se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo (220 mg, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular, 30 µm, 12 g, gradiente: de 100 % de DCM a 96 % de DCM, 4 % de MeOH, 0.4 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 111 mg (52 %, espuma de color blanquecino) del intermedio 171.

Ejemplo A44:

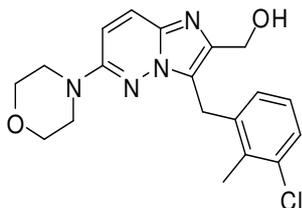
- 25 Preparación del intermedio 172:



La reacción se realizó 3 veces en 6 g (27.33 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-metil benceno:

5 Se añadió acetato de paladio (II) (613 mg; 2.73 mmol) a una mezcla de 1-(bromometil)-3-cloro-2-metil benceno (6 g; 27.33 mmol), el intermedio 1 (9.8 g; 37.17 mmol) y PPh₃ (1.42 g; 5.4 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Las 3 mezclas se combinaron para el tratamiento, después se filtraron a través de una capa de Celite® y el filtrado se evaporó. El residuo (29.7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: de 90 % de éter de petróleo, 10 % de EtOAc a 50 % de éter de petróleo, 50 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 26 g (87 %; 60 % de pureza basa en LC/MS) del intermedio 172.

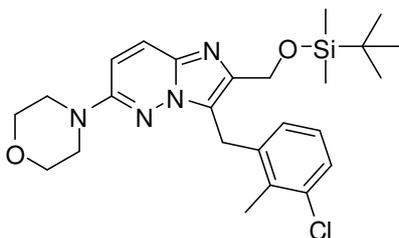
Preparación del intermedio 173:



10

Una mezcla del intermedio 172 (26 g; 42.83 mmol) y morfolina (500 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó para retirar morfolina. La mezcla se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y agua. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 14.6 g del intermedio 173.

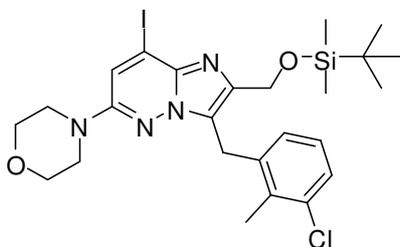
15 Preparación del intermedio 175:



20

Se añadieron 1,1,1-trifluoro-(1,1-dimetiletil)dimetilsilil éster del ácido metanosulfónico (9.4 g; 35.4 mmol) e imidazol (5.06 g; 74.34 mmol) a una solución del intermedio 173 (6.6 g; 17.70 mmol) en DMF (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: de 100 % de éter de petróleo a 75 % de éter de petróleo, 25 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 3.41 g (40 %) del intermedio 175.

Preparación del intermedio 176:



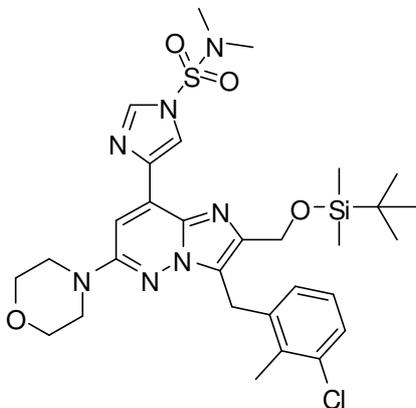
25

Se añadió gota a gota N-butilitio (1.6 M en hexano) (1.7 ml; 2.67 mmol) a una solución de diisopropilamina (363 µL; 2.57 mmol) en THF (5.5 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó 20 min a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 175 (500 mg; 1.03 mmol) en THF (6 ml), previamente en una atmósfera de N₂, en 2 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min (30 min: adición + tiempo de reacción) a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de yodo (287 mg; 1.13 mmol) en THF (5.5 ml), previamente en una atmósfera de N₂, en 4 min y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h 10 (1 h 10: adición + tiempo de reacción). La mezcla se vertió en una solución acuosa al 10 % de NH₄Cl y se extrajo inmediatamente con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (687 mg, aceite de color pardo) se

30

purificó por cromatografía sobre gel de sílice (30 g, eluyente: de 85 % de heptano, 15 % de EtOAc a 75 % de heptano, 25 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 283 mg (45 %, sólido de color pardo) del intermedio 176.

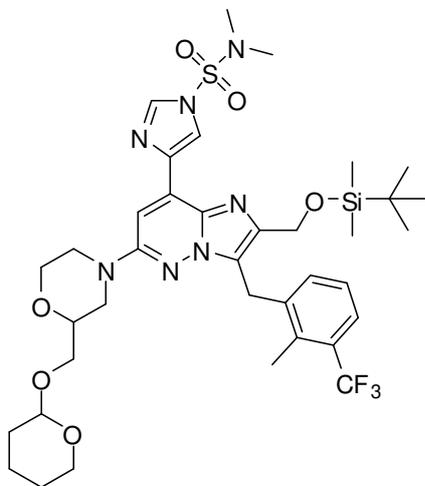
Preparación del intermedio 177:



5

El Intermedio 177 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 41, usando el intermedio 176 como material de partida, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

Preparación del intermedio 178:



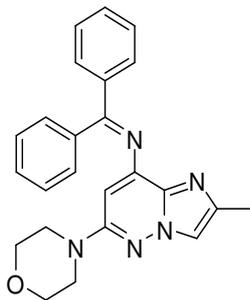
10

En un tubo cerrado herméticamente, se añadieron *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (81 mg; 0.27 mmol) y fosfato potásico (163 mg; 0.77 mmol) a una solución del intermedio 170 (195 mg; 0.26 mmol) en 1,4-dioxano (1.82 ml) y agua (0.54 ml). La mezcla se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). Después, se añadió PdCl₂(dppf).DCM (21 mg; 0.026 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron EtOAc y agua. Se añadió una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo (300 mg, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular, 30 μm, 12 g, gradiente: de 100 % de DCM a 96 % de DCM, 4 % de MeOH (+10 % de NH₄OH ac.)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 235 mg (90 %, espuma de color amarillo pálido) del intermedio 178.

20

Ejemplo A45:

Preparación del intermedio 189:

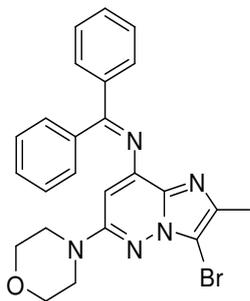


La reacción se realizó dos veces en 15 g (43.59 mmol) del intermedio 79.

5 Una mezcla del intermedio 79 (7.5 g; 21.79 mmol), se desgasificó benzofenona imina (5.49 ml; 32.69 mmol), Cs₂CO₃ (21.3 g; 65.38 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 15 mn. Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (679 mg; 1.09 mmol) y acetato de paladio (II) (245 mg; 1.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. Las mezclas de reacción se mezclaron, se vertieron en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (30 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm; 2 x 330 g; gradiente: de 80/20 a 60/40 de heptano/EtOAc).

Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 16.1 g (93 %) del intermedio 189.

Preparación del intermedio 190:

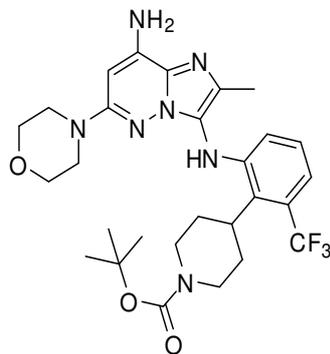


15 La reacción se realizó 3 veces en 5.37 g (13.53 mmol) del intermedio 189 y las diferentes mezclas de reacción se mezclaron para el tratamiento.

A una solución del intermedio 189 (5.37 g; 13.50 mmol) en ACN (480 ml) se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (1.92 g; 10.80 mmol) a ta. La solución se agitó a ta durante 1.25 horas. Un precipitado (sólido de color amarillo pálido) se retiró por filtración después se lavó con pentano, se secó al vacío para dar 11.5 g (60 %) del intermedio 190.

20 El licor madre se agitó durante 18 horas a ta después se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica resultante se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se mezcló con otro material en bruto proveniente de una reacción realizada en 5 g del intermedio 189. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular, 20-45 μm, 450 g, Fase móvil: 70 % de heptano, 30 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y el disolvente se concentró para proporcionar una cantidad adicional (3.2 g) del intermedio 190.

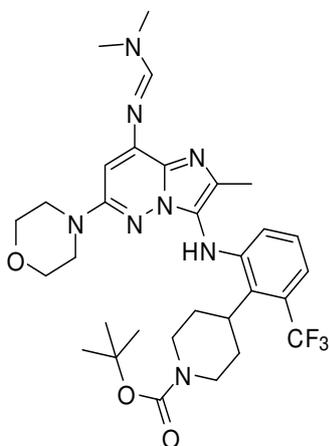
25 Preparación del intermedio 191:



La reacción se realizó 3 veces respectivamente en 1 g (2.1 mmol) del intermedio 190 y las diferentes mezclas de mezcla de reacción se mezclaron para el tratamiento.

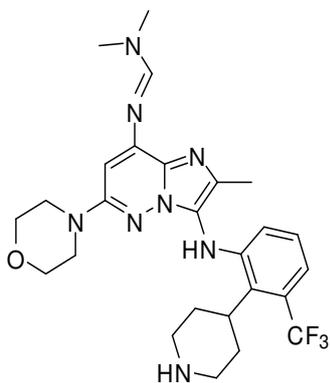
5 En una atmósfera de nitrógeno, en un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 190 (1 g; 2.1 mmol), el intermedio 153 (1.08 g; 3.15 mmol) y *tert*-butóxido sódico (403 mg; 4.20 mmol) en tolueno (15 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (192 mg; 0.21 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (125 mg; 0.42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 μm; 120 g; gradiente: 10 de 98/2/0.1 de DCM/MeOH/NH₄OH a 95/5/0.1 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 900 mg (25 %) del intermedio 191.

Preparación del intermedio 192:



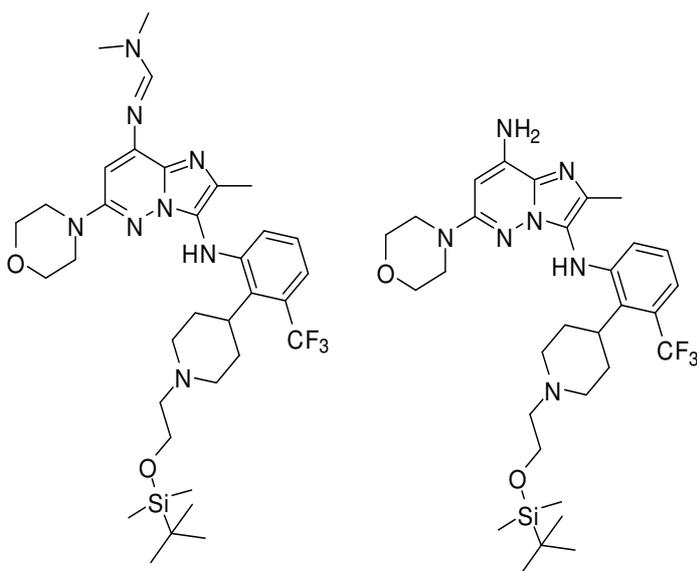
15 Una mezcla del intermedio 191 (1.9 g; 3.30 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (1.32 ml; 9.90 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se recogió con éter dietílico, se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar 1.1 g (53 %) del intermedio 192. El producto se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio 193:



5 Se añadió gota a gota TFA (8.05 ml; 114.07 mmol) a una solución del intermedio 192 (1.05 g; 1.67 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó de 0 °C a ta durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Este material en bruto (2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 20-45 μm; 40 g; gradiente: 98/2/0.5 de DCM/MeOH/NH₄OH a 90/10/0.5 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1.5 g del intermedio 193.

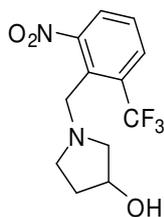
Preparación del intermedio 194 e intermedio 195:



10 Se añadieron sucesivamente (terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (1.04 ml; 5.47 mmol) y ácido acético (0.64 ml) a una solución del intermedio 193 (1.45 g; 2.73 mmol) en MeOH anhidro (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (515 mg; 8.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo (1.8 g) se purificó por
15 cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 20-45 μm; 40 g; gradiente: 98/2/0.1 de DCM/MeOH/NH₄OH a 90/10/0.1 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 585 mg de una mezcla de los intermedios 194 y 195. La mezcla se usó directamente sin purificación en la siguiente etapa.

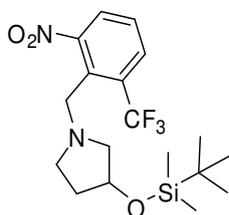
Ejemplo A46:

Preparación del intermedio 196:



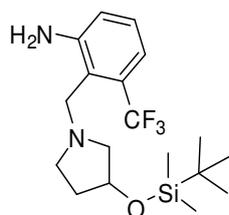
El Intermedio 196 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 113, usando 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno y 3-pirrolidinol como materiales de partida (89 %; usado directamente sin purificación en la siguiente etapa).

5 Preparación del intermedio 197:



Se añadió terc-butildimetilclorosilano (1.87 g; 12.40 mmol) a una solución del intermedio 196 (1.8 g; 6.20 mmol) e imidazol (1.69 g; 24.81 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (3.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 80 g; gradiente: de 20 % de DCM, 80 % de heptano a 40 % de DCM, 60 % de heptano). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para dar 2.3 g (92 %) del intermedio 197.

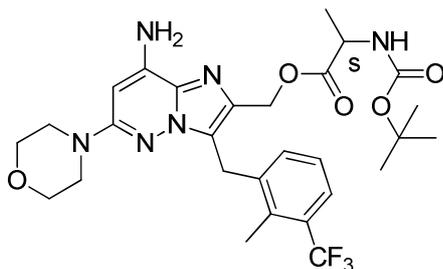
Preparación del intermedio 198:



15 El Intermedio 198 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 119, usando el intermedio 197 como material de partida (95 %). El material de hidrogenación se agitó durante 4 h.

Ejemplo A47:

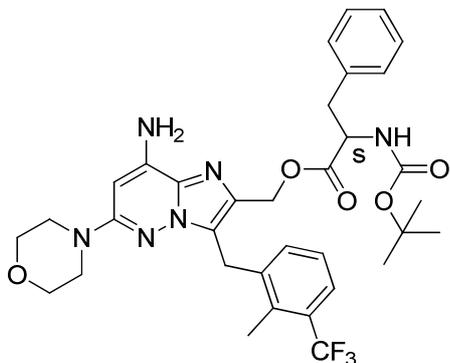
Preparación del intermedio 205:



20 En una atmósfera de N_2 , DMAP (3 mg; 0.03 mmol), se añadieron HATU (0.45 g; 1.2 mmol) y diisopropiletilamina (0.41 ml; 2.4 mmol) a una solución de Boc-L-alanina (0.23 g; 1.9 mmol) en DMF (6 ml) a ta. Después de 10 min, se añadió el

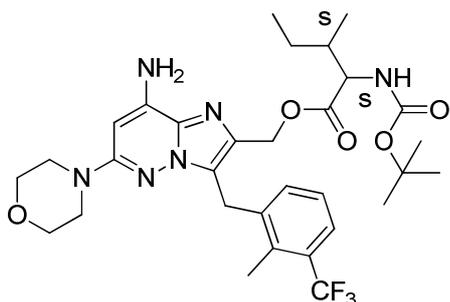
5 compuesto 14 (0.2 g; 0.47 mmol) y la solución se agitó a ta durante 24 horas. La solución se vertió en agua enfiada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo (0.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g, eluyente: 97 % de DCM, 3 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 191 mg del intermedio 205 (68 %).

Preparación del intermedio 206:



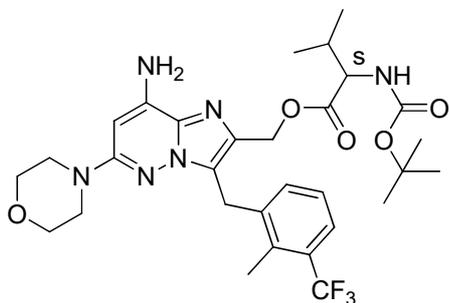
El Intermedio 206 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 205, usando el compuesto 14 y Boc-L-fenilalanina como materiales de partida (49 %; 155 mg).

10 Preparación del intermedio 207:



El Intermedio 207 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 205, usando el compuesto 14 y N-Boc-L-isoleucina como materiales de partida (52 %; 158 mg).

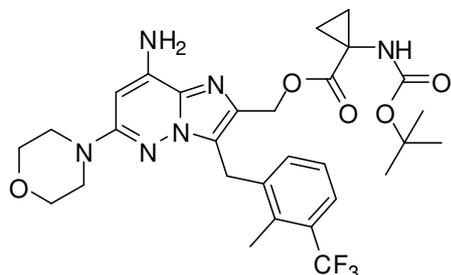
Preparación del intermedio 208:



15

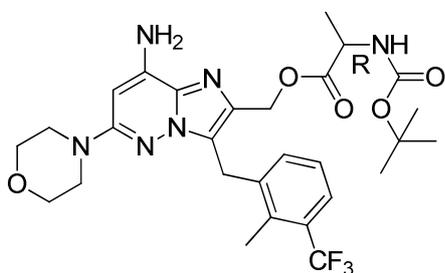
El Intermedio 208 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 205, usando el compuesto 14 y Boc-L-valina como materiales de partida (55 %; 162 mg).

Preparación del intermedio 209:



El Intermedio 209 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 205, usando el compuesto 14 y ácido 1-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico como materiales de partida (46 %; 100 mg).

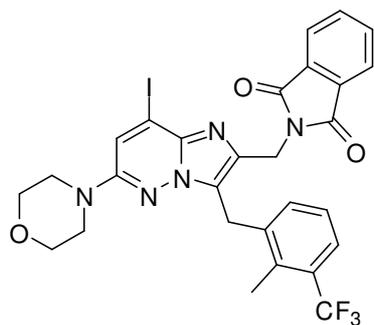
5 Preparación del intermedio 210:



El Intermedio 210 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 205, usando el compuesto 14 y Boc-D-alanina como materiales de partida (98 %; 552 mg).

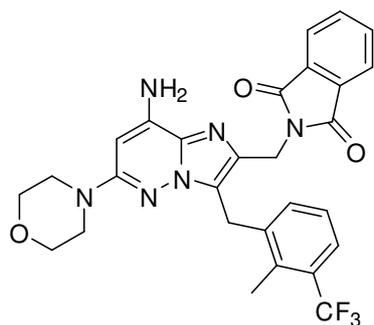
Ejemplo A48:

10 Preparación del intermedio 211:



15 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (12.98 g; 56.35 mmol) a una solución del intermedio 33 (20 g; 37.57 mmol), ftalimida (6.63 g; 45.08 mmol), PPh₃ (14.78 g; 56.35 mmol) en THF (300 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con MTBE y se evaporó al vacío para dar 14.6 g (57 %) del intermedio 211.

Preparación del intermedio 212:



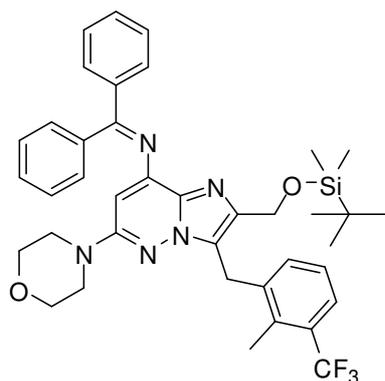
5 En un tubo cerrado herméticamente, se añadió clorhidrato de acetamida (86 mg; 0.91 mmol), en una atmósfera de N₂, a una mezcla de yoduro de cobre (I) (14 mg; 0.08 mmol), L-prolina (17 mg; 0.15 mmol), el intermedio 211 (0.5 g; 0.76 mmol) y Cs₂CO₃ (0.74 g; 2.27 mmol) en DMF (2.9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró, después se disolvió en EtOAc y se lavó cinco veces con salmuera. Se secó la fase orgánica y se evaporó. El residuo (sólido de color beige) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH; 30 µm; 24 g; fase móvil: de 99 % de DCM, 1 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH a 96 % de DCM, 4 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 76 mg (18 %, sólido de color blanco) del intermedio 212.

10 Ruta alternativa:

Se añadió en porciones azodicarboxilato de di-terc-butilo (446 mg; 1.94 mmol) a una solución del compuesto 14 (371 mg; 0.88 mmol), ftalimida (155 mg; 1.06 mmol), PPh₃ (508 mg; 1.94 mmol) en DMF (12 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El material en bruto se combinó para el tratamiento con un lote que venía de una reacción realizada en 50 mg del compuesto 14. Se añadieron agua y EtOAc. 15 La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1.95 g, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda irregular, 150 g; fase móvil: 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 137 mg (25 %, espuma de color amarillo) del intermedio 212.

Ejemplo A49:

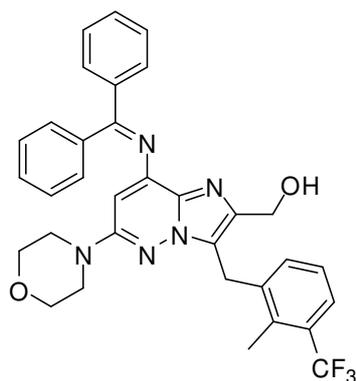
20 Preparación del intermedio 213:



La reacción se realizó dos veces respectivamente en 8 g (12.37 mmol) y 10 g (5.65 mmol) del intermedio 7:

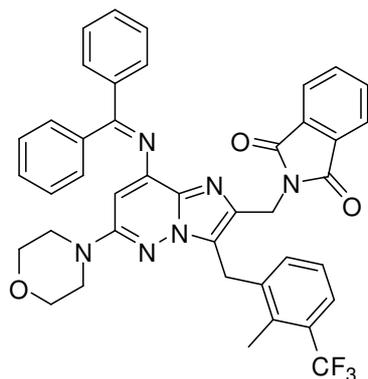
25 En un recipiente cerrado herméticamente con buena agitación, se burbujeó N₂ en una mezcla del intermedio 7 (18 g; 27.84 mmol) y benzofenona imina (7 ml; 41.76 mmol) en 1,4-dioxano (145 ml). Después, se añadió Cs₂CO₃ (27.2 g; 83.52 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂. Finalmente, se añadieron rac-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (867 mg; 1.39 mmol) y acetato de paladio (II) (312 mg; 1.39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. Las mezclas de reacción se combinaron para el tratamiento y se repartieron entre agua y EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (29.6 g) 30 se purificó por cromatografía sucesiva 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, produciendo respectivamente 16.7 g (85 %) y 3.6 g (18 %) del intermedio 213. Los 2 lotes se usaron directamente en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio 214:



5 Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF) (8.28 ml; 8.28 mmol) a una solución del intermedio 213 (5.8 g; 8.29 mmol) en THF (70 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 2.7 g (55 %) del intermedio 214. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 80 g; gradiente: de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 0.4 g (8 %) del intermedio 214.

Preparación del intermedio 215:

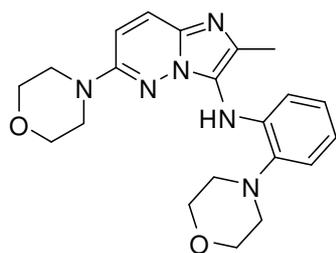


10

15 Se añadió en porciones azodicarboxilato de di-terc-butilo (337 mg; 1.46 mmol) a una solución del intermedio 214 (571 mg; 0.98 mmol), ftalimida (172 mg; 1.17 mmol), PPh₃ (384 mg; 1.463 mmol) en Me-THF (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 50 g; gradiente: de 100 % de DCM a 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.5 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 800 mg del intermedio 215. Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.

Ejemplo A50:

Preparación del intermedio 216:

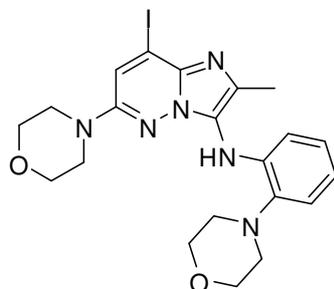


20

El Intermedio 216 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 91, usando el intermedio 90 y 2-como materiales de partida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(SiOH regular, 30 μm ; 40 g; gradiente: de 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.1 % de NH_4OH a 96 % de DCM, 4 % de MeOH, 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 1.09 g (82 %, sólido de color amarillo) del intermedio 216.

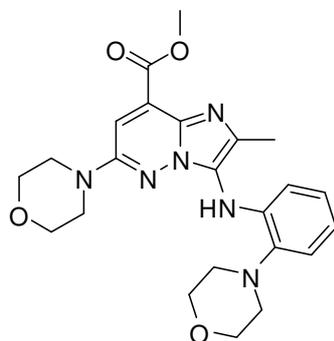
Preparación del intermedio 217:



5

Se añadió gota a gota *N*-butilitio (6.2 ml; 9.95 mmol) a una solución de diisopropilamina (1.4 ml; 9.67 mmol) en THF (15 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ después se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 216 (1.09 g; 2.76 mmol) en THF (15 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota una solución de yodo (0.77 g; 3.04 mmol) en THF (15 ml) y se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h 20. La mezcla se vertió en una solución acuosa al 10 % de NH_4Cl y se dejó que alcanzara ta. Después, esta se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g; SiOH, 30 μm ; gradiente: de 70 % de heptano, 30 % de EtOAc a 55 % de heptano, 45 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 620 mg (43 %, sólido de color blanco) del intermedio 217.

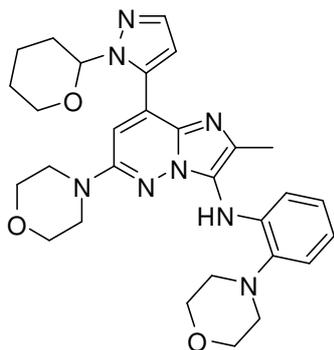
15 Preparación del intermedio 218:



El Intermedio 218 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 94, usando el intermedio 217 y monóxido de carbono como materiales de partida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular, 30 μm ; 25 g; gradiente: de 99 % de DCM, 1 % de MeOH, 0.1 % de NH_4OH a 96 % de DCM, 4 % de MeOH, 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 272 mg (sólido de color amarillo) del intermedio 218.

Ejemplo A51:

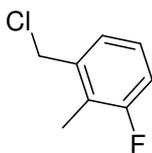
Preparación del intermedio 219:



5 Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (24 mg; 0.03 mmol) a una solución de K_2CO_3 (80 mg; 0.58 mmol), pinacol éster del ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (96 mg; 0.35 mmol), el intermedio 217 (150 mg; 0.29 mmol) en 1,4-dioxano (5.0 ml) y H_2O (1.2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (160 mg, cuant.) se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Ejemplo A52:

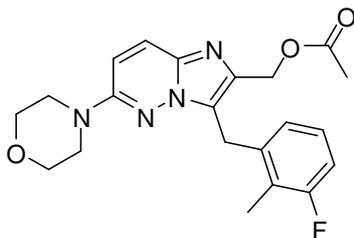
Preparación del intermedio 221:



10

Se añadió cloruro de litio (1.25 g; 29.55 mmol) a una solución de bromuro de 3-fluoro-2-metilbencilo (1 g; 4.93 mmol) en DMF (5 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h, se vertió en agua y se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 762 mg (97 %) del intermedio 221.

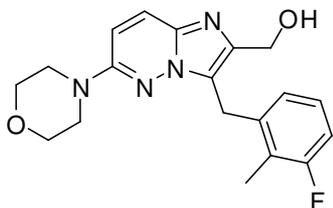
15 Preparación del intermedio 222:



20

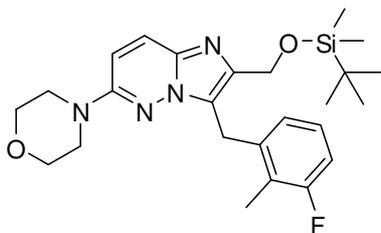
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 3 (300 mg; 1.09 mmol), el intermedio 221 (206 mg; 1.30 mmol) y K_2CO_3 (225 mg; 1.63 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se burbujeó con N_2 durante 15 min. Después, se añadieron PPh_3 (57 mg; 0.22 mmol) y acetato de paladio (II) (27 mg; 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante una noche, se enfrió a ta, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar 543 mg de mezcla del intermedio 222 y el intermedio 223 (1/1). La mezcla de dos productos se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio 223:



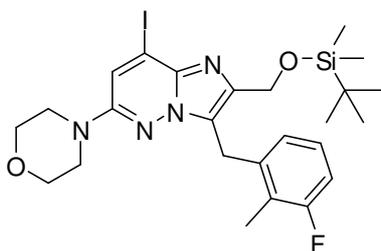
5 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (228 mg; 5.43 mmol) (227 mg; 5.43 mmol) a una mezcla del intermedio 222 (en mezcla con 50 % del intermedio 223) (432 mg; 1.09 mmol) en agua (1.3 ml) y MeOH (4 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante todo el fin de semana y se añadió agua a la mezcla. El precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x) 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 por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 24 g; gradiente: de 0.3 % de NH₄OH, 3 % de MeOH, 97 % de DCM a 0.6 % de NH₄OH, 6 % de MeOH, 94 % de DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (320 mg; 83 %) se recogió con éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó para dar 305 mg (79 %) del intermedio 223. P.F.: 184 °C (Kofler).

10 Preparación del intermedio 231:



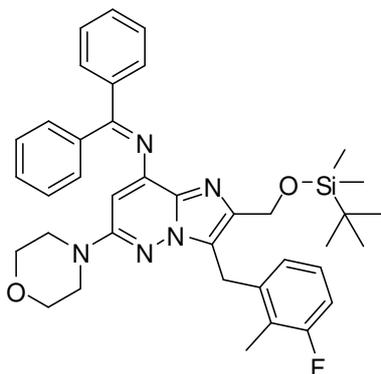
15 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (4.4 g; 29.18 mmol) a una mezcla del intermedio 223 (5.2 g; 14.59 mmol), imidazol (4 g; 58.36 mmol) en DMF (100 ml) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc/éter dietílico. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: de 100 % de DCM a 0.3 % de NH₄OH, 3 % de MeOH, 97 % de DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: de 100 % de DCM a 7 % de MeOH, 93 % de DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 5.55 g (81 %) del intermedio 231.

Preparación del intermedio 232:



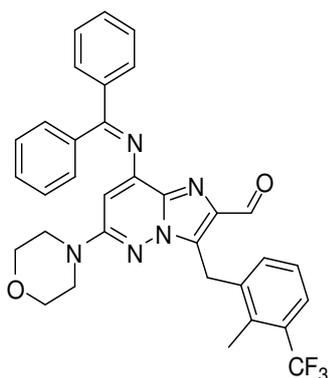
20
25
30 Se añadió gota a gota *N*-butillitio (18.5 ml; 29.67 mmol) a una solución de diisopropilamina (4 ml; 28.52 mmol) en Me-THF (54 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C. Después, se añadió gota a gota (15 min) una solución del intermedio 231 (5.37 g; 11.41 mmol) en Me-THF (18 ml) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución 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 solución acuosa al 10 % de NH₄Cl. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Después, la capa orgánica se decantó, se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico, agua, después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 80 g; gradiente: de 15 % EtOAc, 85 % de heptano a 40 % de EtOAc, 60 % de heptano). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 2.46 g (36 %) del intermedio 232.

Preparación del intermedio 233:



5 En un recipiente cerrado herméticamente con buena agitación, se burbujeó N_2 en una mezcla del intermedio 232 (1.2 g; 2.13 mmol) y benzofenona imina (0.535 ml; 3.19 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). Después, se añadió Cs_2CO_3 (2.08 g; 6.38 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 . Finalmente, se añadieron 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (66 mg; 0.11 mmol) y acetato de paladio (II) (24 mg; 0.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió 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 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 40 g; gradiente: de 100 % de heptano a 70 % de heptano, 30 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 180 mg (13 %) del intermedio 233.

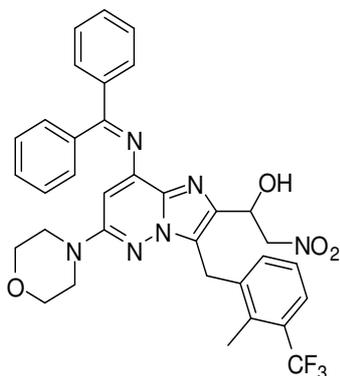
10 Preparación del intermedio 226:



15 Una mezcla del intermedio 214 (3.1 g; 2.29 mmol) y óxido de manganeso (3.2 g; 37.05 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó en DCM y se filtró a través de una capa de Celite®, que se lavó con DCM. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (2.9 g) se purificó inmediatamente por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 80 g; fase móvil: gradiente de 100 % de DCM a 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (2.24 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 1.66 g (54 %) del intermedio 226.

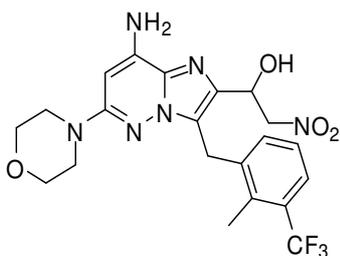
Ejemplo A53:

Preparación del intermedio 227:



- 5 A 0 °C, se añadió nitrometano (0.406 ml; 7.45 mmol) a una mezcla del intermedio 226 (0.87 g; 1.49 mmol) en THF (15 ml). Se añadió gota a gota NaOH (3 N en H₂O) (0.497 ml; 1.49 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 0.878 g (73 %, a 80 % según RMN). Este compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

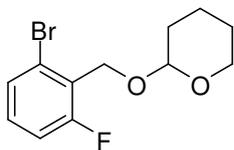
Preparación del intermedio 228:



- 10 En un matraz de fondo redondo, el intermedio 227 (0.878 g; 1.36 mmol) se diluyó en THF (25 ml). Después, se añadió HCl (1 M en H₂O) (13.62 ml; 13.62 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se neutralizó con K₂CO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo (0.792 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 0.392 g (68 %).

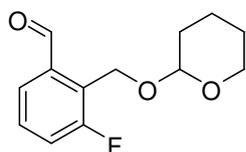
Ejemplo A54:

- 15 Preparación del intermedio 234:



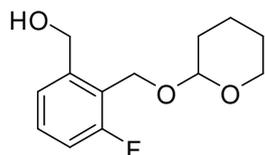
- 20 Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0.612 g; 2.43 mmol) a una solución de 2-bromo-6-fluorobencil alcohol (5 g; 24.38 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3.34 ml; 36.58 mmol) en DCM (50 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 7.67 g (cuant.) del intermedio 234. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Preparación del intermedio 235:



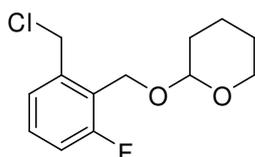
Se añadió gota a gota n-butilitio (17.1 ml; 27.39 mmol) a una solución del intermedio 234 (6.6 g; 22.83 mmol) en THF (66 ml) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió gota a gota DMF (17.7 ml; 228.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se dejó calentar a 0 °C. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 6.9 g del intermedio 235. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 236:



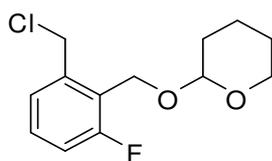
Se añadió en porciones borohidruro sódico (1.1 g; 28.96 mmol) a una solución del intermedio 235 (6.9 g; 28.96 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y la capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular; 15-40 μm; 40 g; gradiente: de 90 % de heptano, 10 % de EtOAc a 60 % de heptano, 40 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 3.4 g (49 %) del intermedio 236.

Preparación del intermedio 237:

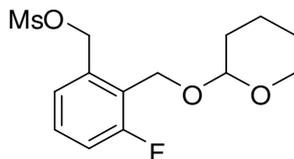


Se añadió lentamente trietilamina (1.56 ml; 11.24 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.87 ml; 11.24 mmol) a una solución del intermedio 236 (1.8 g; 7.49 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (2.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular; 15-40 μm; 40 g; gradiente: de 80 % de heptano, 20 % de EtOAc a 60 % de heptano, 40 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 14.6 g (82 %) del intermedio 237.

Preparación alternativa del intermedio 237:



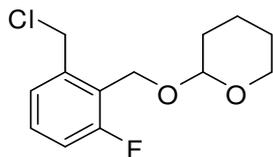
y preparación del intermedio 237a:



A una solución del intermedio 236 (34.08 g; 140.42 mmol) en DCM (500 ml) enfriada a 0 °C, se añadió lentamente Et₃N (29.36 ml; 210.632 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (16.3 ml; 210.632 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (171.55 mg; 1.4 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.

El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % n-heptano a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 24.67 g (67 %) del intermedio 237 y 3.46 g (6 %) del intermedio 237a.

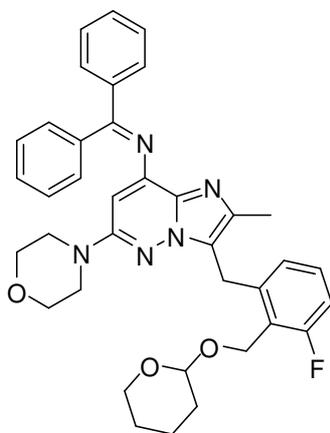
Alternativa para la preparación del intermedio 237:



Una mezcla del intermedio 237a (3.46 g; 8.69 mmol) en THF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió LiCl (0.94 g; 21.74 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para dar 2.25 g (100 %) del intermedio 237 en forma de un aceite transparente.

5

Preparación del intermedio 238:



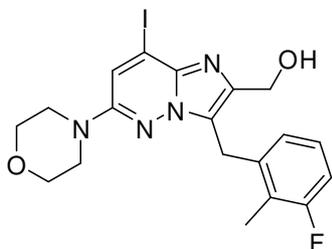
En un tubo cerrado herméticamente, se añadieron el intermedio 237 (97 mg; 0.38 mmol) y Cs₂CO₃ (0.24 g; 0.75 mmol) a una solución del intermedio 189 (0.1 g; 0.25 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). Después, se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (15 mg; 0.03 mmol) y acetato de paladio (II) (6 mg; 0.03 mmol) y la mezcla se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de Celite®. La torta se lavó con DCM/MeOH (1/1) y se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 μm; 24 g; gradiente: de 100 % de DCM a 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 80 mg (52 %) del intermedio 238.

10

15

Ejemplo A55:

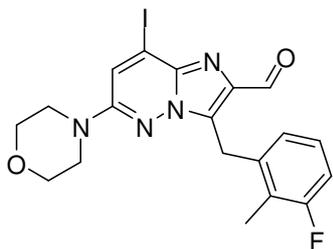
Preparación del intermedio 246:



20

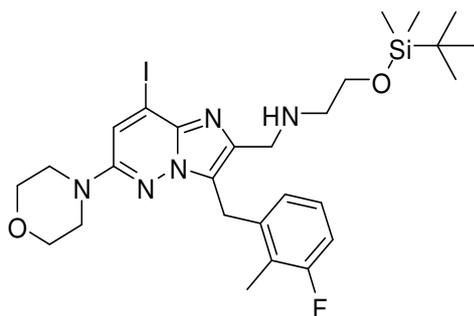
El Intermedio 246 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 214, usando el intermedio 232 como material de partida (1.27 g, 64 %). La mezcla de reacción se realizó en Me-THF.

Preparación del intermedio 247:



El Intermedio 247 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 226, usando el intermedio 246 como material de partida (1.15 g). La reacción se realizó en 1,4-dioxano.

Preparación del intermedio 250:

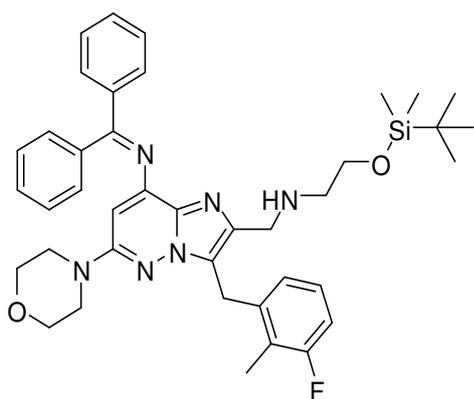


5

Una mezcla del intermedio 247 (255 mg; 0.531 mmol), 2-[[[(1,1-dimeteil)dimetilsilil]oxi]-etanamina (465 mg; 2.655 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (337 mg; 1.593 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó con K_2CO_3 sólido y se extrajo con EtOAc (3 x). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad.

10 Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: 0.1 % de NH_4OH , 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 230 mg (68 %) del intermedio 250.

Preparación del intermedio 251:



15

El Intermedio 251 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 201, usando 250 y benzofenona imina como materiales de partida (183 mg, 73 %).

Ejemplo A56:

Preparación del intermedio 239:



5

10

Se añadió n-butilitio (188.4 ml; 471.05 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (79.5 ml; 471.05 mmol) en THF (600 ml) a -20 °C. Se añadió gota a gota ácido 3-fluorobenzoico (30 g; 214.11 mmol) en THF (150 ml) 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 ta y se agitó durante una noche. Posteriormente, se añadió agua (300 ml). Las capas acuosas se lavaron con MTBE (400 ml) y se acidificaron con una solución acuosa 4 M de HCl a pH 2. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: de 100 % de éter de petróleo a 80 % de éter de petróleo, 20 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 19 g (53 %) del intermedio 239.

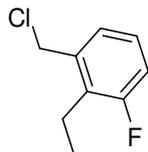
Preparación del intermedio 240:



15

Se disolvió el intermedio 239 (19.62 g; 116.67 mmol) en THF (200 mL). Se añadió gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en THF) (233.3 ml; 233.34 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó al vacío para dar 17.9 g (100 %) del intermedio 240.

Preparación del intermedio 241:

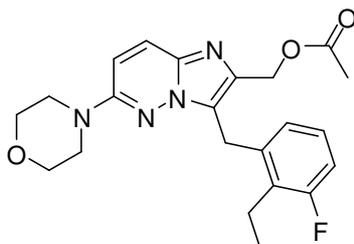


20

Se añadió cloruro de tionilo (12.6 ml; 174.15 mmol) a una solución del intermedio 240 (17.9 g; 116.10 mmol) en DCM (335 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (Phenomenex Synergi Max-RP; 250 x 50 mm x 10 um; eluyente: ACN/H₂O del 40 % al 80 %). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se criodesecó para dar 6.7 g (32 %) del intermedio 241.

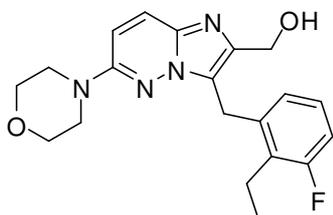
25

Preparación del intermedio 242:



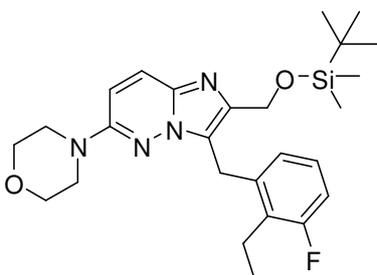
El Intermedio 242 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 222, usando el intermedio 3 y el intermedio 241 como materiales de partida (10.9 g). Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.

Preparación del intermedio 243:



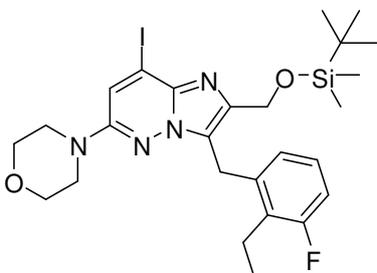
El Intermedio 243 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 223, usando el intermedio 242 como material de partida (6.04 g, 90 %). P.F.: 170 °C (Kofler).

5 Preparación del intermedio 254:



El Intermedio 254 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 231, usando el intermedio 243 como material de partida (6.6 g, 86 %).

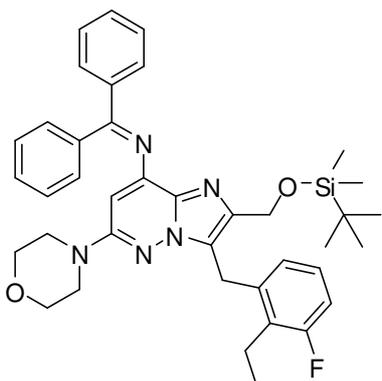
Preparación del intermedio 255:



10

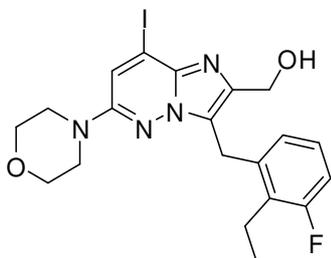
El Intermedio 255 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 232, usando el intermedio 254 como material de partida (4.1 g, 51 %).

Preparación del intermedio 256:



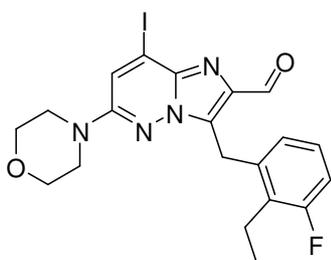
El Intermedio 256 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 233, usando el intermedio 255 como material de partida (214 mg, 65 %).

Preparación del intermedio 257:



- 5 El Intermedio 257 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 214, usando el intermedio 255 como material de partida (2.39 g, 79 %, P.F.: 198 °C (K)). La mezcla de reacción se realizó en Me-THF.

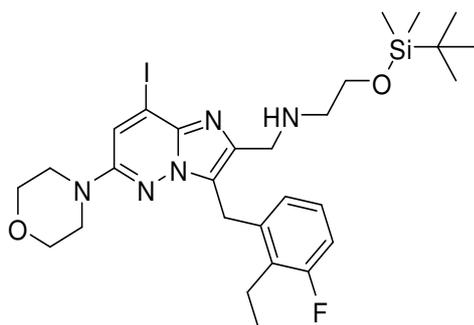
Preparación del intermedio 258:



- 10 El Intermedio 258 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 226, usando el intermedio 257 como material de partida (1.97 g, 88 %, P.F.: 151 °C (K)). La mezcla de reacción se realizó en 1,4-dioxano.

Ejemplo A57:

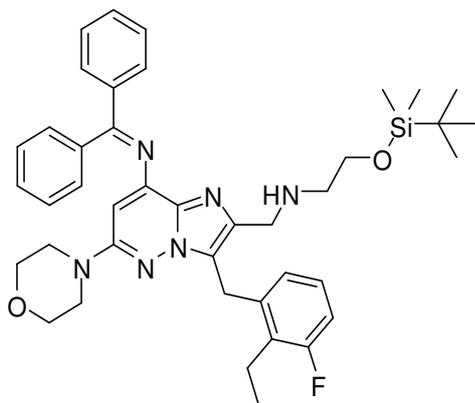
Preparación del intermedio 259:



15

El Intermedio 259 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 250, usando el intermedio 258 y 2-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-etanamina como materiales de partida (572 mg, 88 %).

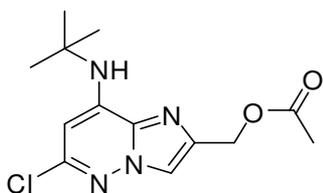
Preparación del intermedio 262:



El Intermedio 262 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 249, usando el intermedio 259 y benzofenona imina como materiales de partida (438 mg, 77 %).

Ejemplo A58:

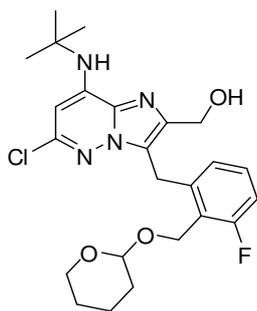
5 Preparación del intermedio 263 :



En un tubo Schlenk, una mezcla de 4-bromo-cloropiridazina-3-amina (5.00 g; 24.0 mmol), 1-acetoxi-3-cloroacetona (3.39 ml; 28.8 mmol) y tamices moleculares 4Å (10 g; 2 eq p.) en NMP (25 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente.

- 10 Se añadieron DIPEA (10.5 ml; 59.97 mmol) y *tert*-butilamina (15.12 ml; 143.92 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar la DIPEA residual. La mezcla se filtró en una frita de vidrio para retirar los tamices moleculares. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió agua (175 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después se filtró sobre una frita de vidrio para dar 4.5 g del intermedio 263.

Preparación del intermedio 264:

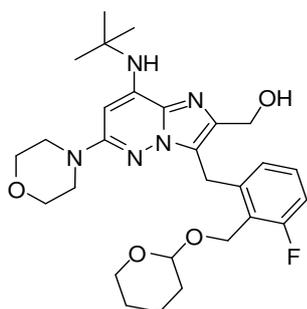


15

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 237, K₂CO₃ (14.01 g; 101.37 mmol) y el intermedio 263 (13.37 g; 33.79 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se purgó con N₂. Se añadieron trifenilfosfina (PPh₃) (0.886 g; 3.38 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.379 g; 1.69 mmol) y la mezcla se agitó (en una atmósfera de N₂) a 120 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % n-heptano a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 13.5 g (63 %) del intermedio 264 en forma de un aceite oscuro.

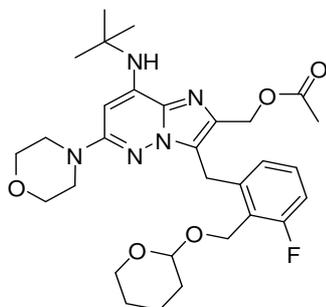
20

Preparación del intermedio 265 :



5 Una solución del intermedio 264 (4.25 g; 8.02 mmol), morfolina (7.01 ml; 80.194 mmol) y trihidrato de fenóxido sódico (2.73 g; 16.039 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se desgasificaron con una corriente de N₂ durante 10 min. Después, se añadieron Pd(OAc)₂ (0.09 g; 0.4 mmol) y Xantphos (0.464 g; 0.802 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 3.8 g (81 %) del intermedio 265 en forma de un aceite oscuro.

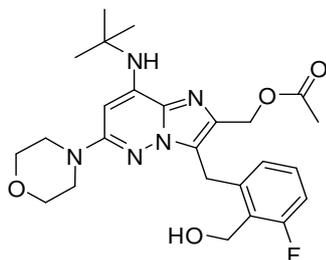
Preparación del intermedio 266:



10

15 Se añadió Et₃N (3.92 ml; 28.145 mmol) a una mezcla del intermedio 265 (6.6 g; 11.258 mmol), anhídrido acético (1.59 ml; 16.88 mmol) en DCM seco (120 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se secó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % n-heptano a 50 % de n-heptano, 50 % de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 5.15 g (76 %) del intermedio 266 en forma de un aceite de color pardo.

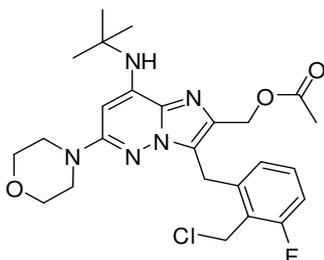
Preparación del intermedio 267:



20

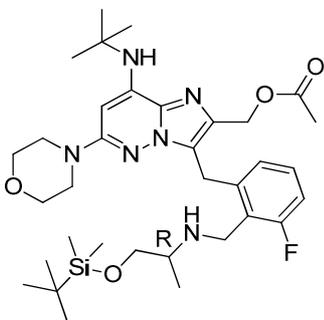
Se añadió en porciones etil eterato bromuro de magnesio (11.09 g; 42.94 mmol) a una solución del intermedio 266 (5.15 g; 8.59 mmol) disuelto en éter dietílico seco (85 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 50 % de n-heptano, 50 % de acetato de etilo a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 3.2 g (73 %) del intermedio 267 en forma de un aceite de color amarillo.

25 Preparación del intermedio 268 :



5 A una solución del intermedio 267 (3.2 g; 6.26 mmol) en DMF (25 ml) enfriada a 0 °C, se añadió lentamente DIPEA (3.41 ml; 25.04 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (1.45 ml; 18.73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % n-heptano a 70 % de n-heptano, 30 % de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 2.25 g (68 %) del intermedio 268 en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación del intermedio 269 :

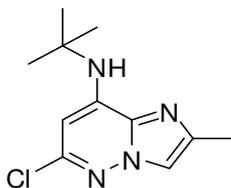


10

15 Se añadió gota a gota DIPEA (1.73 ml; 12.72 mmol) a una solución del intermedio 268 (2.25 g; 4.24 mmol) y (*R*)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amina (1.61 g; 8.48 mmol) en CH₃CN (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % n-heptano a 50 % de n-heptano, 50 % de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 2.76 g (94 %) del intermedio 269 en forma de un sólido transparente.

Ejemplo A59:

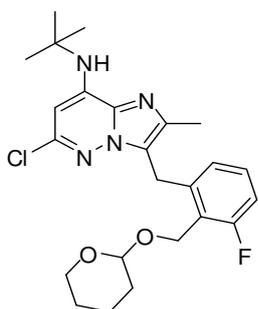
Preparación del intermedio 270 :



20

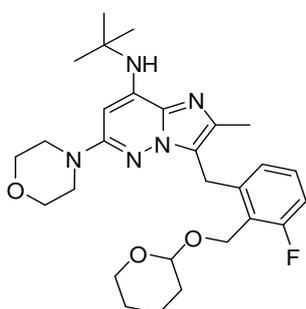
25 En un tubo cerrado herméticamente, se añadió DIPEA (14.68 ml; 85.18 mmol) a una mezcla del intermedio 64 (10 g, 34.072 mmol) y *tert*-butilamina (21.48 ml, 204.4 mmol) en NMP (50 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 24 h. Se evaporó *tert*-butilamina y la mezcla se vertió en 150 ml de agua. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. El residuo (6.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, fase móvil: 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 5.4 g (66 %) del intermedio 270.

Preparación del intermedio 271 :



El Intermedio 271 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 264, usando el intermedio 270 y el intermedio 237 como materiales de partida (11 %).

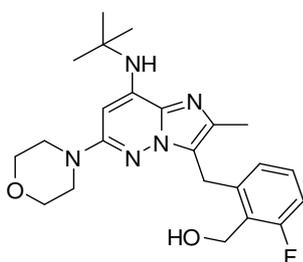
Preparación del intermedio 272 :



5

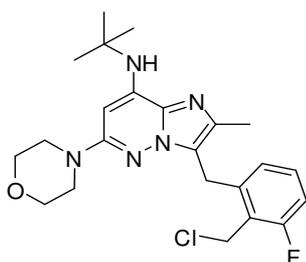
El Intermedio 272 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 265, usando el intermedio 271 como material de partida (28 %).

Preparación del intermedio 273 :



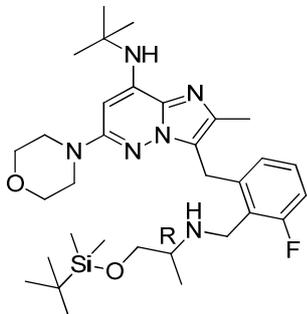
- 10 El Intermedio 272 (0.634 g; 1.239 mmol) se disolvió en THF (56.3 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (12.39 ml; 12.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.406 g (76 %) del intermedio 273.
- 15

Preparación del intermedio 274 :



El Intermedio 274 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 268, usando el intermedio 273 como material de partida (96 %).

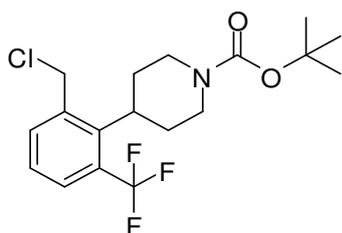
Preparación del intermedio 275 :



- 5 El Intermedio 18 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 269, usando el intermedio 274 como material de partida (82 %).

Ejemplo A60:

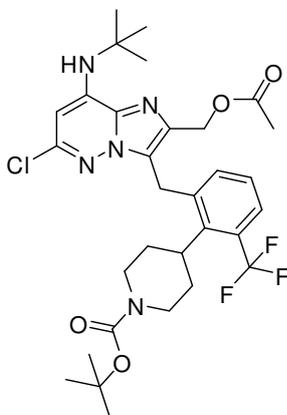
Preparación del intermedio 276 :



- 10 Una solución de 4-[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.5 g; 6.96 mmol) en DCM (25 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente Et₃N (1.45 ml, 10.43 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.81 ml, 10.434 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 80 % de heptano, 20 % de AcOEt a 60 % de heptano, 40 % de AcOEt). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 1.86 g (71 %) del intermedio 276.
- 15

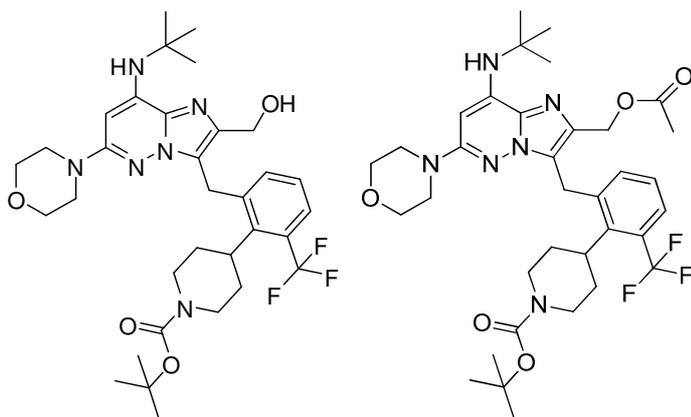
Ejemplo A61:

Preparación del intermedio 277 :



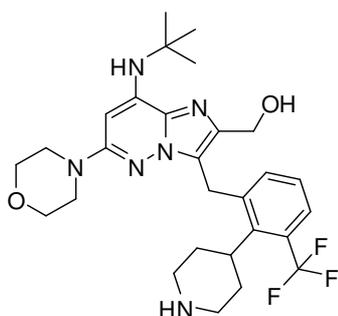
- 20 El Intermedio 277 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 264, usando el intermedio 263 y el intermedio 276 como materiales de partida (42 %).

Preparación del intermedio 278a y el intermedio 278b:



Una mezcla del intermedio 278a y 278b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 265, usando el intermedio 277 como material de partida (27 %, 80 % del intermedio 278a y 15 % del intermedio 278b evaluado por LC/MS).

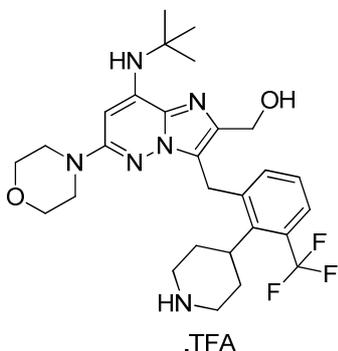
5 Preparación del intermedio 279 :



Una solución de una mezcla de los intermedios 278a y 278b (0.047 g; 0.073 mmol) y una solución acuosa de HCl 3 N (1 ml) en THF (4 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en H₂O y se basificó con K₂CO₃ sólido. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío para dar 0.07 g del intermedio 279 . Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

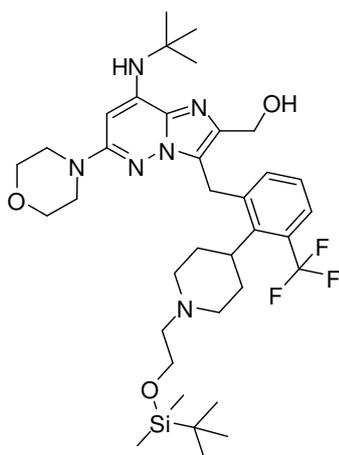
Alternativa para la preparación del intermedio 279:



15

Se añadió gota a gota TFA (0.447 ml; 5.99 mmol) a una solución del intermedio 278 (0.194 g; 0.3 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 0.198 g (99 %) del intermedio 279. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

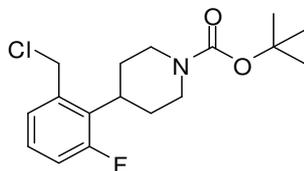
Preparación del intermedio 280 :



Se añadieron sucesivamente (terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (0.074 ml; 0.39 mmol) y AcOH (0.05 ml) a una solución del intermedio 279 (0.198 g; 0.3 mmol) en MeOH anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0.056 g; 0.899 mmol).
 5 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de K₂CO₃ 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se retiró por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH a 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.24 g (100 %) del intermedio 280. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 10

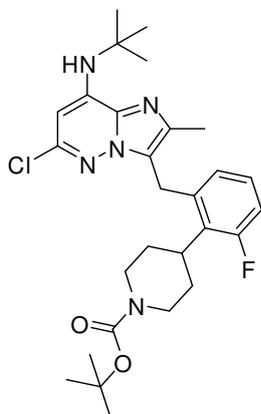
Ejemplo A62:

Preparación del intermedio 281 :



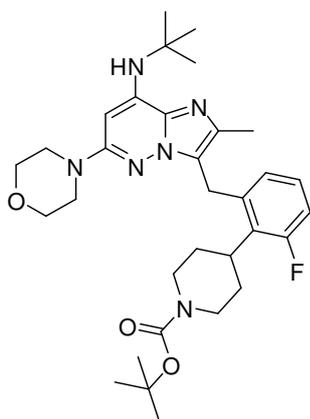
El Intermedio 281 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 276, usando el intermedio 299 como material de partida (61 %).
 15

Preparación del intermedio 282 :



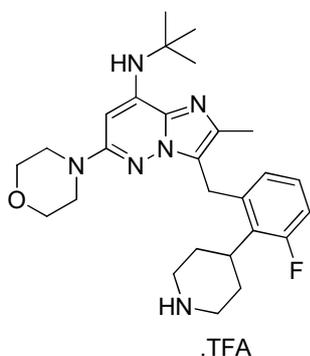
El Intermedio 282 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 264, usando el intermedio 281 y el intermedio 270 como materiales de partida (83 %).

20 Preparación del intermedio 283 :



El Intermedio 283 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 265 , usando el intermedio 282 como material de partida (80 %).

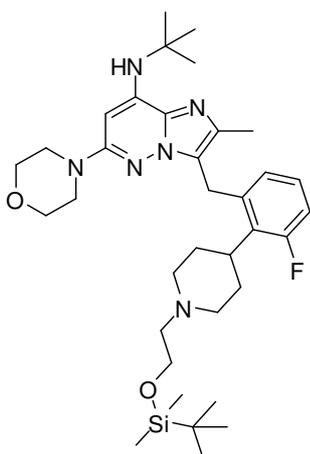
Preparación del intermedio 284:



5

El Intermedio 284 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 279, usando el intermedio 283 como material de partida (100 %). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 285 :

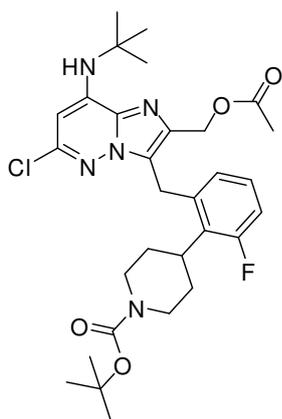


10

El Intermedio 285 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 280, usando el intermedio 284 como material de partida (97 %).

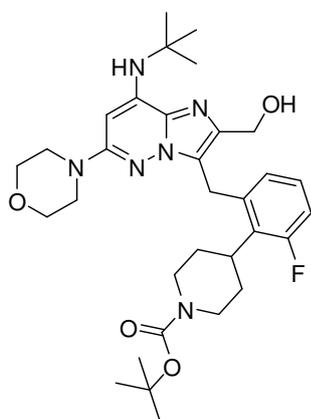
Ejemplo A63:

Preparación del intermedio 286 :



El Intermedio 286 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 264, usando el intermedio 263 y el intermedio 281 como materiales de partida (38 %).

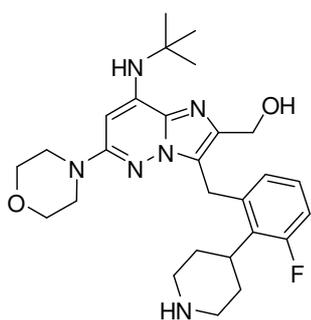
Preparación del intermedio 287 :



5

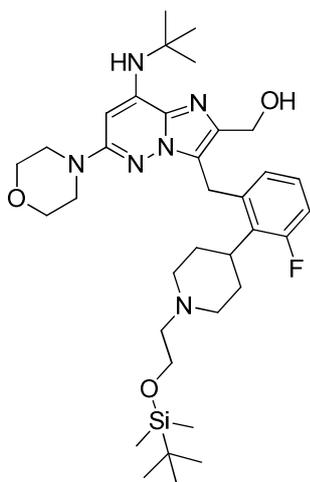
El Intermedio 287 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 265, usando el intermedio 286 como material de partida (53 %).

Preparación del intermedio 288 :



10 El Intermedio 288 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 279, usando el intermedio 287 como material de partida (100 %). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

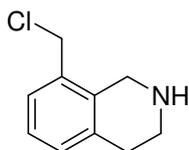
Preparación del intermedio 289 :



El Intermedio 289 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 280, usando el intermedio 288 como material de partida (82 %).

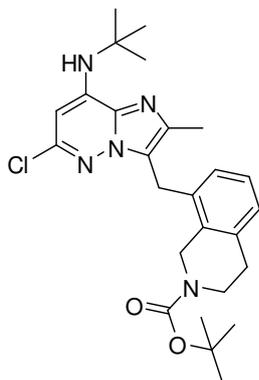
Ejemplo A64:

5 Preparación del intermedio 290 :



El Intermedio 290 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 237 usando 8-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida (84 %).

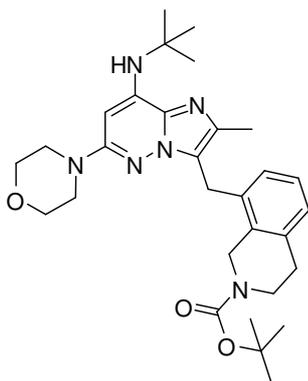
Preparación del intermedio 291 :



10

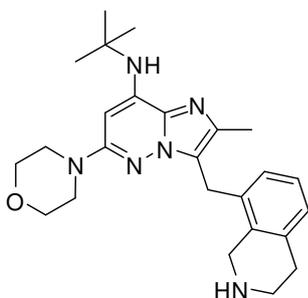
El Intermedio 291 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 264, usando el intermedio 270 y el intermedio 290 como materiales de partida (64 %).

Preparación del intermedio 292 :



El Intermedio 292 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 265, usando el intermedio 291 como material de partida (78 %).

Preparación del intermedio 293 :



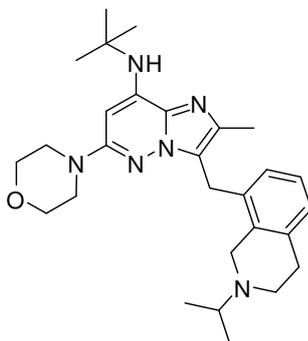
5

El Intermedio 292 (1.83 g; 3.33 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano 4 M (4.16 ml; 16.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano 4 M (4.16 ml; 16.64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se evaporó al vacío y el material en bruto se neutralizó con Ca_2CO_3 a pH = 8. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 80 % de DCM, 20 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 1.06 g (73 %) del intermedio 293.

10

Ejemplo A65:

Preparación del intermedio 294 :



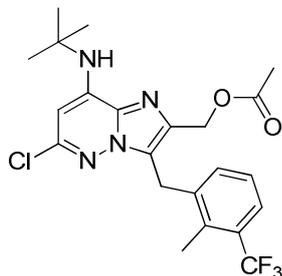
15

Una solución del intermedio 293 (0.5 g; 1.116 mmol) y acetona (0.41 ml; 5.58 mmol) en DCE (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.71 g; 3.35 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 80 % de DCM, 20 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.49 g (88 %) del intermedio 294.

20

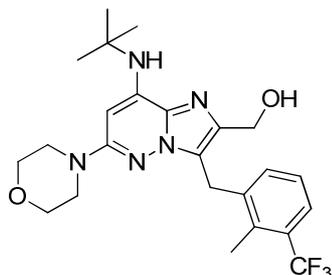
Ejemplo A66:

Preparación del intermedio 295:



5 El Intermedio 263 (1350 g; 4.54 mol), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (14 g; 6.81 20.6 mol), carbonato potásico (941.2 g; 6.81 20.6 mol) y trifetilfosfina (178.6 g; 0.681 mol) en dioxano se desgasificaron en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió acetato de paladio (76.4 g; 0.340 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de una capa de Celite®. Se añadieron metanol y agua al filtrado. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 1700 g del intermedio 295 (74 % de pureza según RMN ¹H).

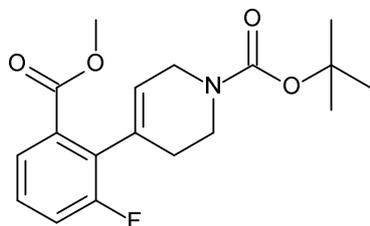
10 Preparación del intermedio 296:



15 El Intermedio 295 (1650 g; 3.52 mol), morfolina (919.7 ml; 10.55 mol), NaOH (281.6; 7.04 mol) y XPhos (47.7 g; 0.352 mol) en dioxano se desgasificaron durante 10 mn. Después, se añadió acetato de paladio (35.5 g; 0.176 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto resultante se suspendió con MTBE. El precipitado se filtró y se trató con N-acetil-cisteína, carbón y sílice tiol para retirar el paladio residual. Se obtuvieron 740 g del intermedio 296 (93.6 % de pureza evaluada según HPLC).

Ejemplo A67:

Preparación del intermedio 297:



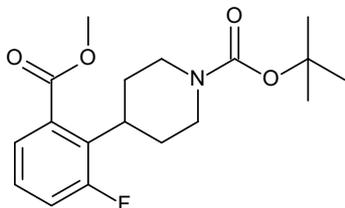
20

La reacción se realizó dos veces en 12.17 g de 2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo y las diferentes mezclas de reacción se mezclaron para el tratamiento y la purificación.

25 En una atmósfera de N₂, a una mezcla de 2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (24.34 g, 104.45 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3,-dioxaborolan-2-il)-5-6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (48.44 g, 156.67 mmol) y K₃PO₄ (66.51 g, 313.34 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (250 ml) y agua destilada (75 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (4.27 g, 5.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche, se vertió en agua y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (55.6 g) se purificó por

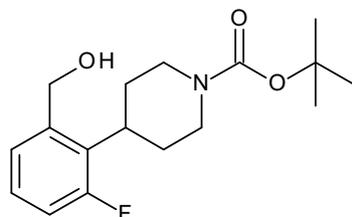
cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH Irregular, 15-40 μm , 220 g, fase móvil: DCM al 100 %). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo resultante (37.9 g) se cristalizó en pentano y el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 17.6 g (50 %) del intermedio 297.

5 Preparación del intermedio 298:



10 Una mezcla del intermedio 297 (16.50 g, 49.20 mmol) y catalizador de Pearlman (1.40 g, 9.84 mmol) en MeOH (170 ml) se hidrogenó en un reactor Parr (2 atmósferas) durante 12 h a temperatura ambiente. Después de retirada del H_2 , el catalizador se filtró sobre una capa de Celite®, se lavó con DCM y el filtrado se concentró para dar 16.4 g (99 %) del intermedio 298.

Preparación del intermedio 299:

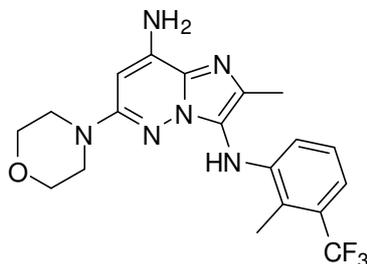


15 Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (1.85 g, 48.61 mmol) a una mezcla del intermedio 298 (16.40 g, 48.61 mmol) en THF (200 ml) a 5 $^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 5 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. Después, se añadieron gota a gota EtOAc, seguido de agua a la mezcla a -5 $^{\circ}\text{C}$. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó para dar 15.18 g (cuantitativo) del intermedio 299.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

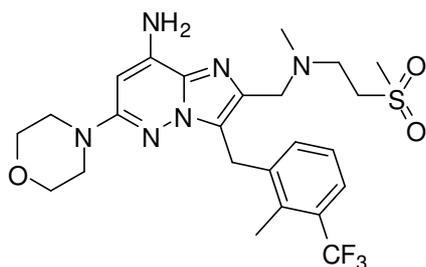
20 Preparación del compuesto 33:



25 En un tubo, en atmósfera de nitrógeno, se añadió clorhidrato de acetamidina (0.22 g; 2.32 mmol) a una mezcla del intermedio 92 (1 g; 1.9 mmol), L-prolina (0.044 g; 0.039 mmol), carbonato de cesio (1.89 g; 5.8 mmol) y yoduro de cobre (0.0037 g; 0.019 mmol) en DMF (7.5 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 110 $^{\circ}\text{C}$ durante una noche. La mezcla se concentró y se disolvió en EtOAc. El residuo se lavó cinco veces con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular, 15-40 μm , 25 g, gradiente de 99 % de DCM, 1 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH a 98 % de DCM, 2 % de CH_3OH , 0.1 % de NH_4OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron a sequedad y se cristalizaron en Et_2O . El precipitado se filtró, se secó para proporcionar 0.205 g (26 %) del compuesto 33. P.F.: 223 $^{\circ}\text{C}$ (Kofler)

30

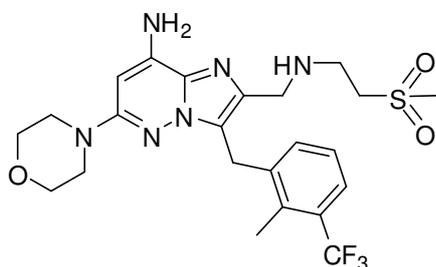
Preparación del compuesto 1:



El Compuesto 1 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 33, usando el intermedio 48 como material de partida (18 %).

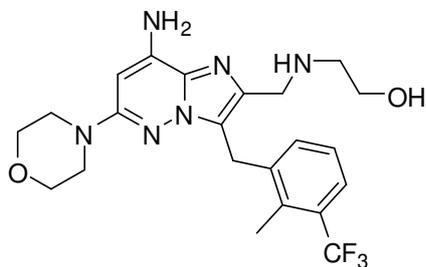
P.F: goma a 60-63 °C (Kofler).

5 Preparación del compuesto 2:



El Compuesto 2 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 33, usando el intermedio 50 como material de partida (18 %).

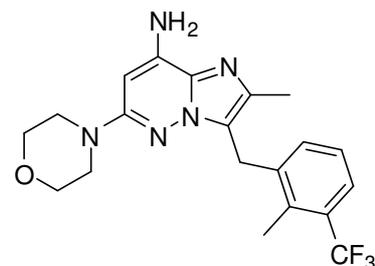
Preparación del compuesto 3:



10

El Compuesto 3 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 33, usando el intermedio 51 como material de partida (20 %).

Preparación del compuesto 6:

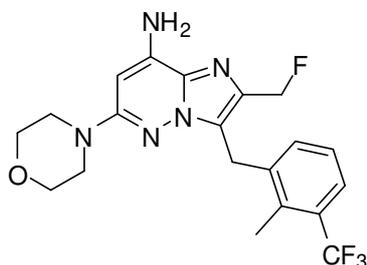


15

El Compuesto 6 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 33, usando el intermedio 15 como material de partida (46 %).

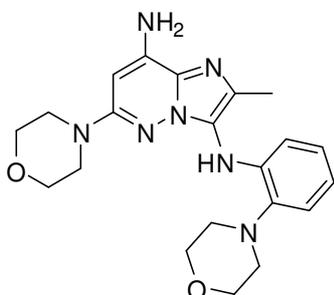
PF: 207 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 17:



El Compuesto 17 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 33, usando el intermedio 34 como material de partida (13 %).

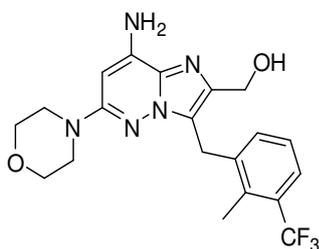
5 Preparación del compuesto 88:



10 Se añadió clorhidrato de acetamida (33 mg; 0.35 mmol) en una atmósfera de N₂ a un matraz cargado con yoduro de cobre (I) (5.5 mg; 0.03 mmol), L-prolina (6.6 mg; 0.06 mmol), el intermedio 217 (0.15 g; 0.29 mmol) y Cs₂CO₃ (0.28 g; 0.87 mmol) en DMF (1.1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se evaporó, después se disolvió en EtOAc y se lavó cinco veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo (160 mg, sólido de color beige) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda esférica, 5 µm; 150 x 30.0 mm; gradiente: de 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.2 % de NH₄OH a 92 % de DCM, 8 % de MeOH, 0.8 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 45 mg (38 %, sólido de color blanco) del compuesto 88.

15 Ejemplo B2

Preparación del compuesto 14:



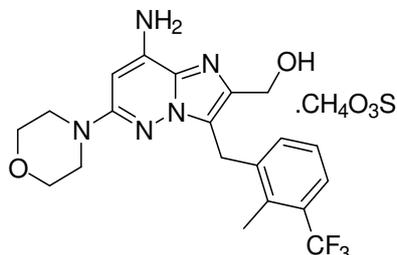
20 Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (2.99 ml, 2.99 mmol) a una solución del intermedio 52 (1.6 g, 2.99 mmol) en THF (26.67 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche y se vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 µm, 200 g, gradiente de 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0.537 g (43 %) del compuesto 14. P.F.: 241 °C (DSC).

Preparación alternativa del compuesto 14

25 El Intermedio 296 (740 g; 1.55 mol) se disolvió en THF y se añadió HCl (4 N) en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a 60 °C. La sal clorhidrato se filtró y después la base se liberó en una mezcla de Me-THF/agua.

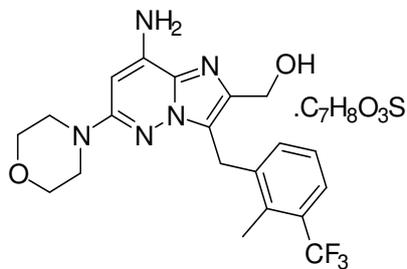
La capa orgánica se concentró. El material en bruto se precipitó en acetona. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 340 g del compuesto 14.

Preparación del compuesto 14a:



- 5 Se añadió ácido metanosulfónico (62 μ L; 0.95 mmol) a una solución del compuesto 14 (200 mg; 0.48 mmol) en MeOH (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 $^{\circ}$ C durante 15 min y se concentró a 6 ml. Se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante 1 h a 5 $^{\circ}$ C. El precipitado se filtró y se secó para dar 175 mg (71 %) del compuesto 14a (forma de sal mesilato; 1 equivalente evaluado por RMN 1 H). P.F.: 202 $^{\circ}$ C (DSC).

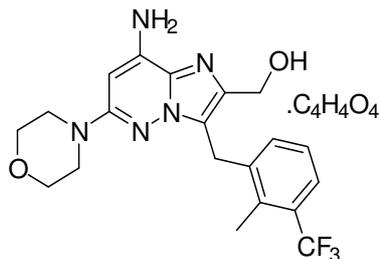
Preparación del compuesto 14b:



10

Se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0.18 g; 0.95 mmol) a una solución del compuesto 14 (200 mg; 0.48 mmol) en MeOH (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 $^{\circ}$ C durante 15 min y se concentró a 6 ml. La solución se enfrió, después se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante 1 h a 5 $^{\circ}$ C. El precipitado se filtró y se secó para dar 204 mg (72 %) del compuesto 14b (forma de sal tosilato; 1 equivalente evaluado por RMN 1 H). P.F.: 211 $^{\circ}$ C (DSC).

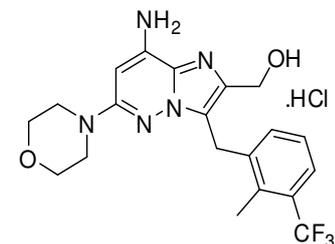
- 15 Preparación del compuesto 14c:



20

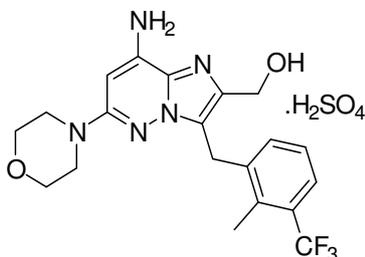
Se añadió ácido maleico (0.11 g; 0.95 mmol) a una solución del compuesto 14 (200 mg; 0.48 mmol) en MeOH (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 $^{\circ}$ C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, el precipitado se filtró y se secó para dar 167 mg (66 %) del compuesto 14c (forma de sal maleato; 0.96 equivalentes evaluado por RMN 1 H). P.F.: 214 $^{\circ}$ C (DSC).

Preparación del compuesto 14d:



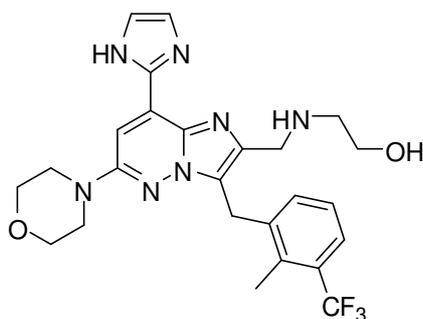
Se añadió HCl (4 M en dioxano) (62 μ L; 0.25 mmol) al compuesto 14 (100 mg; 0.24 mmol) en ACN (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 $^{\circ}$ C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h más. Después, el precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío para dar el compuesto 14d (forma de sal de HCl; 1 equivalente evaluado por titulación). P.F.: 250 $^{\circ}$ C (DSC).

5 Preparación del compuesto 14e:



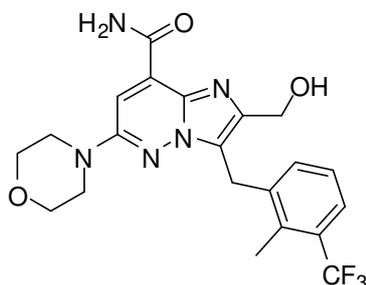
10 Se añadió ácido sulfúrico (7 μ L; 0.13 mmol) al compuesto 14 (100 mg, 0.24 mmol) en iPrOH (1.2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 $^{\circ}$ C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h más. Después, el precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío para dar el compuesto 14e (1 equivalente de H₂SO₄ evaluado por predicción de análisis elemental). P.F.: 204 $^{\circ}$ C (DSC).

Preparación del compuesto 4:



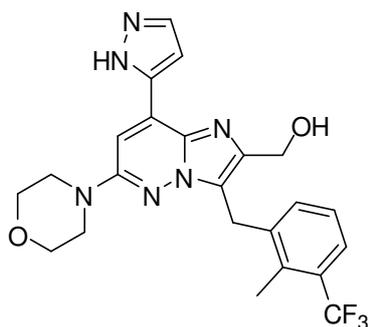
15 El Compuesto 4 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 14, usando el intermedio 59 como material de partida. El residuo (0.043 g) se cristalizó en ACN/Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 4 (0.024 g; 30 %). P.F.: 128 $^{\circ}$ C (Kofler).

Preparación del compuesto 15:



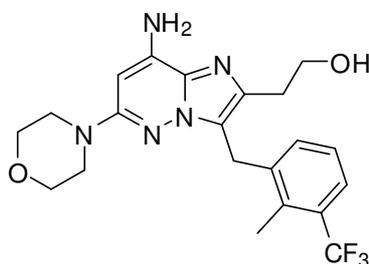
20 Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (0.28 ml, 0.28 mmol) a una solución del intermedio 57 (0.156 g, 0.28 mmol) en THF (2.7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 48 horas. La mezcla se concentró y se recogió con MeOH y Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.103 g (82 %) del compuesto 15. P.F.: 240 $^{\circ}$ C (Kofler).

Preparación del compuesto 21:



El Compuesto 21 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 14, usando el intermedio 40 como material de partida (24 %). P.F.: goma entre 145-151 °C (Kofler).

Preparación del compuesto 23:

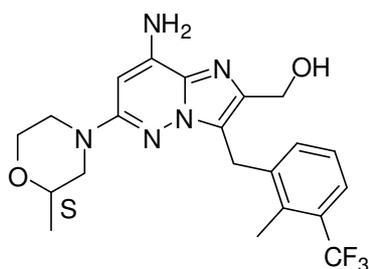


5

El Compuesto 23 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 14, usando el intermedio 55 como material de partida (47 %).

P.F.: 198 °C (Kofler).

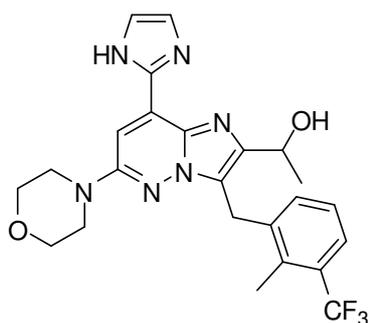
Preparación del compuesto 26:



10

El Compuesto 26 (enantiómero S) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 14, usando el intermedio 54 como material de partida (20 %).

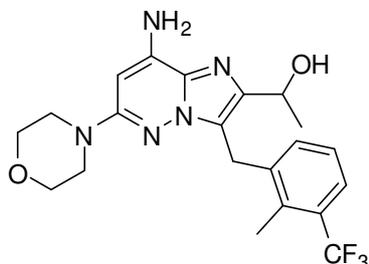
Preparación del compuesto 31:



El Compuesto 31 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 14, usando el intermedio 60 como material de partida (25 %).

P.F.: > 260 °C.

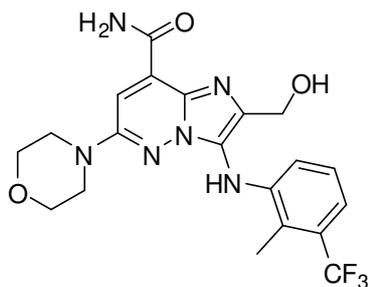
Preparación del compuesto 32:



El Compuesto 32 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 14, usando el intermedio 53 como material de partida (52 %).

P.F.: 184 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 37:

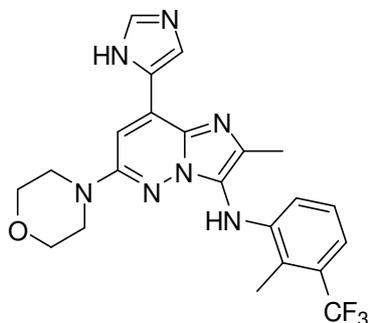


El Compuesto 37 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 14, usando el intermedio 101 como material de partida (72 %).

P.F.: 232 °C (Kofler)

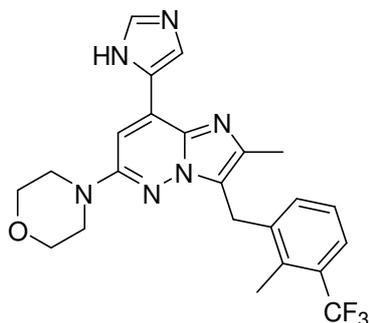
Ejemplo B3

15 Preparación del compuesto 35:



El Intermedio 93 (0.22 g; 0.39 mmol) se disolvió en dioxano (7 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (2.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se basificó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DCM/ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, después Et₂O y se secó para proporcionar 0.082 g (46 %) del compuesto 35. P.F.: 231 °C (Kofler)

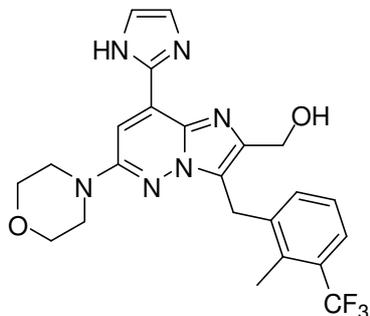
Preparación del compuesto 5:



El Compuesto 5 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 35, usando el intermedio 42 como material de partida (30 %).

5 P.F.: 226 °C (Kofler)

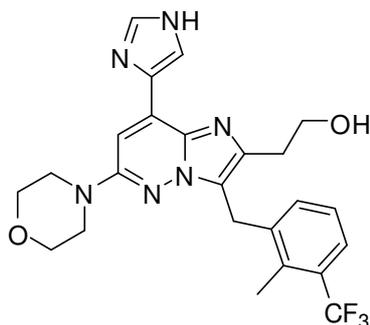
Preparación del compuesto 20:



El Compuesto 20 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 35, usando el intermedio 61 como material de partida (60 %).

10 P.F.: 160 °C (Kofler)

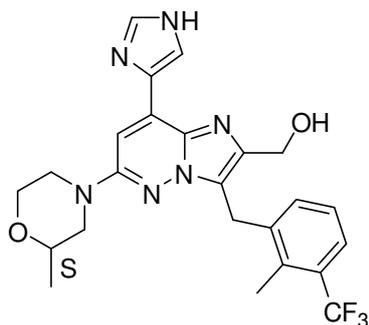
Preparación del compuesto 24:



El Compuesto 24 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 35, usando el intermedio 46 como material de partida (47 %).

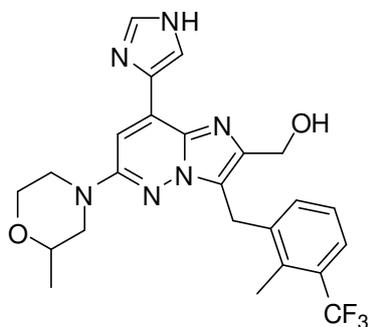
15 P.F.: 212 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 25:



El Compuesto 25 (enantiómero S) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 35, usando el intermedio 44 como material de partida (17 %). P.F.: goma a 80 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 27:

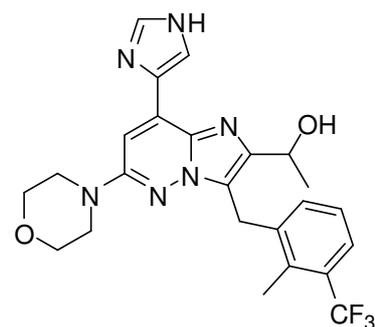


5

El Compuesto 27 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 35, usando el intermedio 45 como material de partida (43 %).

P.F.: 208 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 30:

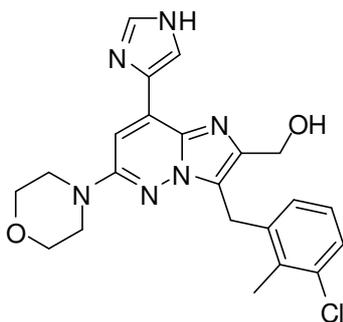


10

El Compuesto 30 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 35, usando el intermedio 43 como material de partida (24 %).

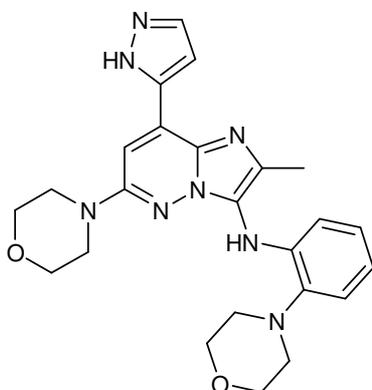
P.F.: 178 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 67:



El Compuesto 67 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 35, usando el intermedio 177 como material de partida. El residuo se recristalizó con una mezcla de ACN/EtOH. El precipitado se filtró y se secó para dar 22 mg (21 %) del compuesto 67. P.F.: 237 °C (Kofler).

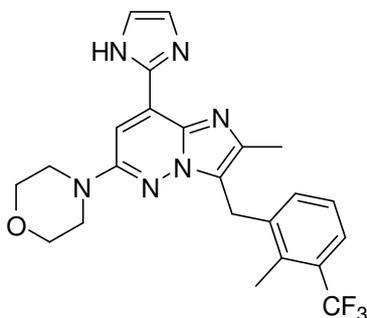
5 Preparación del compuesto 89:



El Intermedio 219 (160 mg; 0.30 mmol) y HCl (37 % en H₂O) (123 µL; 1.5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitaron a ta durante 2 días. La mezcla se vertió en H₂O, se basificó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 30 µm; 24 g; gradiente: de 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH a 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (80 mg, sólido de color amarillo) se recogió con éter dietílico, después se trituró, se filtró y se lavó para dar 54 mg (40 %, sólido de color amarillo pálido) del compuesto 89.

Ejemplo B4

15 Preparación del compuesto 7:



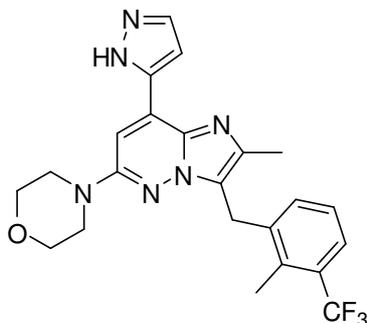
El Intermedio 15 (0.3 g, 0.58 mmol), imadazol (0.99 g, 14.5 mmol), yoduro de cobre (0.22 g, 1.2 mmol) en DMF (3 ml) se desgasificaron en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (0.39 g, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 185 °C usando un microondas monomodo con una potencia que varía de 0 a 400 W durante 15 min. Se añadieron agua y EtOAc. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, se lavó con EtOAc, el filtrado se extrajo, después 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, 24 g, fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de

NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (0.145 g; 55 %) se cristalizó en DIPE y el precipitado se filtró y se secó, produciendo 0.064 g (24 %) del compuesto 7.

P.F.: 176 °C (Kofler)

Ejemplo B5

5 Preparación del compuesto 8:

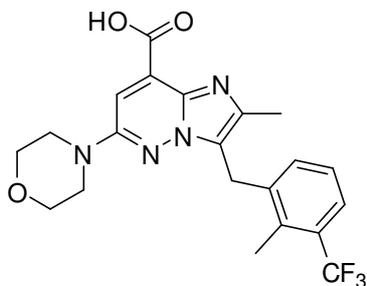


10 El Intermedio 39 (0.062 g, 0.12 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0.04 g, 0.023 mmol) en MeOH (5 ml) se calentaron a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (0.048 g) se recogió en Et₂O, el precipitado se retiró por filtración y se secó para proporcionar 0.029 g de un sólido impuro. Este sólido se combinó con el filtrado y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 12 g, fase móvil 97 % de DCM, 3 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar (0.025 g; 48 %) del compuesto 8.

P.F.: 193 °C (Kofler)

15 Ejemplo B6

Preparación del compuesto 9:

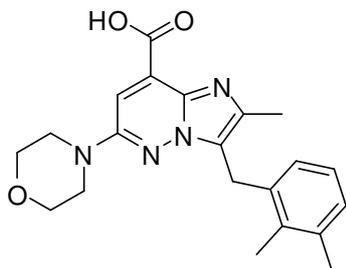


20 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.41 g; 9.7 mmol) a una mezcla del intermedio 72 (1.45 g; 3.2 mmol) en THF (18 ml) y agua (6.1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se acidificó con HCl 3 N y el THF se evaporó. El material insoluble se filtró, se lavó con agua, después ACN y Et₂O y se secó para dar 0.91 g (65 %) del compuesto 9. P.F.: 244 °C (DSC).

Ruta alternativa:

25 A una mezcla del Intermedio 15 (0.74 g, 1.43 mmol), a una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (0.84 ml, 14.3 mmol) en DMF (20 ml), purgada previamente con N₂, se añadió después Pd(PPh₃)₄ (0.165 g, 0.14 mmol). Después, la reacción se purgó durante 5 minutos más y se añadió monóxido de carbono (10 bares), la reacción se agitó durante 3 horas a 120 °C y durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. El material insoluble se filtró y se disolvió en DCM/MeOH. El filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 0.465 g (75 %) del compuesto 9.

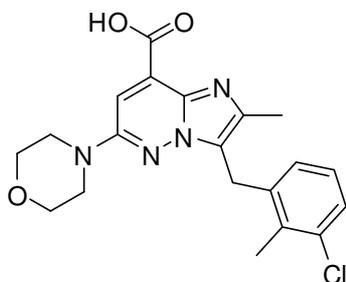
Preparación del compuesto 12:



El Compuesto 12 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 9, usando el intermedio 73 como material de partida (84 %).

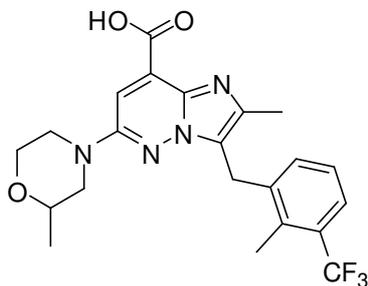
P.F.: > 260 °C (Kofler)

5 Preparación del compuesto 13:



El Compuesto 13 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 9, usando el intermedio 74 como material de partida (53 %). P.F.: goma a 95 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 28:

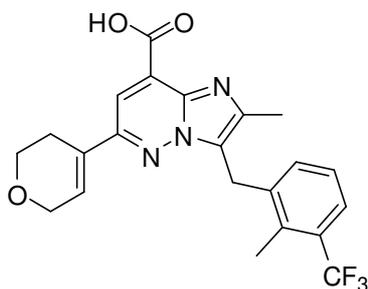


10

El Compuesto 28 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 9, usando el intermedio 75 como material de partida (81 %).

P.F.: 245 °C (Kofler)

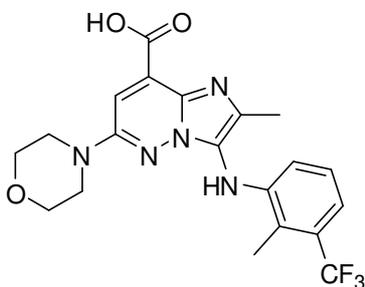
Preparación del compuesto 29:



El Compuesto 29 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 9, usando el intermedio 76 como material de partida (76 %).

P.F.: 237 °C (Kofler)

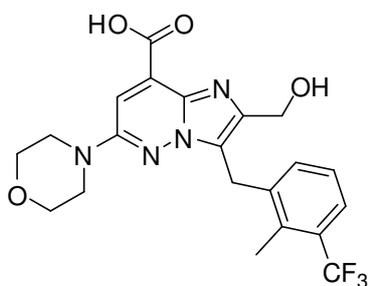
5 Preparación del compuesto 36:



El Compuesto 36 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 9, usando el intermedio 94 como material de partida (34 %).

P.F.: 251 °C (Kofler)

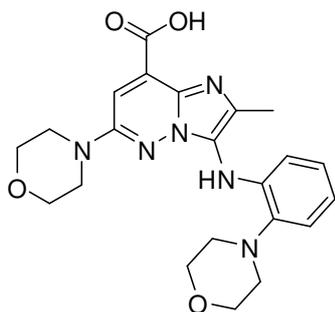
10 Preparación del compuesto 22:



Una mezcla del intermedio 86 (0.042 g, 0.08 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (0.017 g, 0.4 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió con agua, se acidificó con una solución de HCl 3 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, después Et₂O y se secó para proporcionar 0.045 g (89 %) del compuesto 22.

P.F.: 252 °C (DSC)

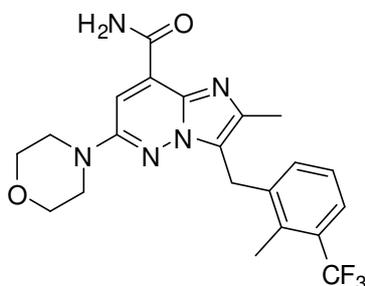
Preparación del compuesto 86:



El Compuesto 86 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 9, usando el intermedio 218 y monohidrato de hidróxido de litio como materiales de partida. El residuo se recogió en agua, se extrajo con DCM, se secó y se evaporó para dar 15 mg (52 %, sólido de color amarillo) del compuesto 86.

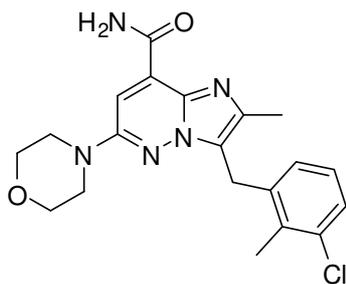
5 Ejemplo B7

Preparación del compuesto 10:



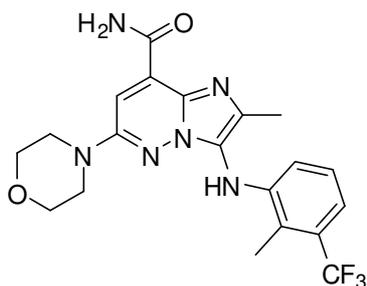
10 En un tubo cerrado herméticamente, el intermedio 72 (0.1 g, 0.22 mmol) en amoníaco en MeOH 7 N (3 ml) se agitó durante una noche a 65 °C. La mezcla se concentró y se recogió con MeOH. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para proporcionar 0.043 g (45 %) del compuesto 10. P.F.: 226 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 11:



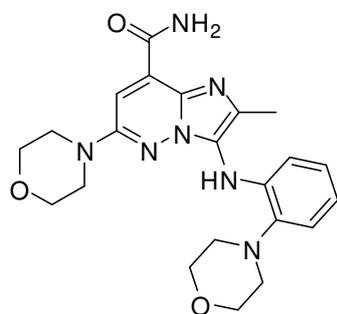
15 A una solución del intermedio 68 (0.35 g, 0.92 mmol) en THF (7 ml) y agua (0.5 ml) se añadió hidrido(ácido dimetilfosfinoso -kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (0.79 g, 0.18 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 2 horas. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.38 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.33 g (90 %) del compuesto 11. P.F.: 217 °C (DSC)

Preparación del compuesto 40:



En un tubo cerrado herméticamente, el intermedio 94 (0.35 g, 0.78 mmol) en amoniaco en MeOH 7 N (4.5 ml) se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se dejó calentar temperatura ambiente y después se concentró. Se obtuvo un sólido, se lavó con Et₂O, se filtró y se secó para dar un sólido de color amarillo, 0.172 g (51 %) del compuesto 40.

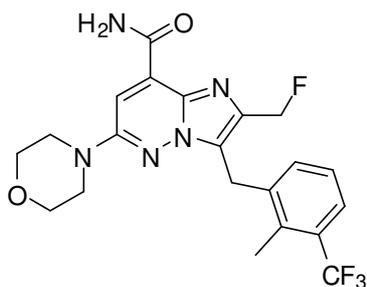
5 Preparación del compuesto 87:



El Compuesto 87 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 40, usando el intermedio 218 y amoniaco (7 N en MeOH) como materiales de partida. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó para dar 200 mg (86 %, sólido de color amarillo) del compuesto 87.

10 Ejemplo B8

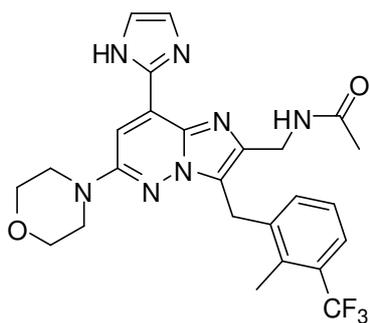
Preparación del compuesto 16:



Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0.0053 ml; 0.40 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio 15 (0.036 g, 0.080 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ y se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Irregular SiOH, 15-40 μm, 24 g, gradiente de 100 % de DCM a 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.026 g (72 %) del compuesto 16. P.F.: 200 °C (Kofler)

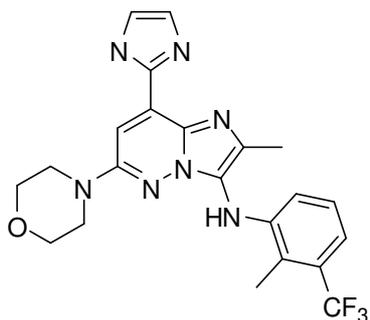
20 Ejemplo B9

Preparación del compuesto 18:



Se añadió gota a gota *N*-butyllitio (1.07 ml (1.6 M en hexanos); 1.72 mmol) a -78 °C a una solución de *N,N*-Dimetilimidazol-1-sulfonamida (301 mg; 1.72 mmol) en THF (5.3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de cinc (3.4 ml (1 M en THF); 3.44 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se añadió a una mezcla desgasificada previamente del intermedio 37 (0.197 g; 0.34 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.040 g; 0.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0.384 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 40 g, gradiente de 96 % de DCM, 4 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 83 % de DCM, 17 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (0.057 g; 32 %) se cristalizó en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0.043 g (24 %) del compuesto 18. P.F.: 247 °C (Kofler).

Preparación del compuesto 34:

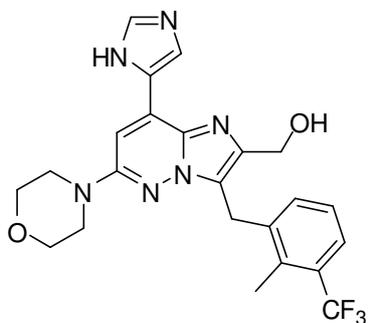


El Compuesto 34 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 18, usando el intermedio 92 como material de partida (36 %).

P.F.: 210 °C (Kofler)

Ejemplo B10

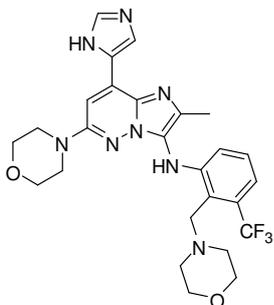
Preparación del compuesto 19:



El Intermedio 41 (0.4 g; 0.69 mmol) se disolvió en dioxano (12 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (4.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM/MeOH (80/20) y se basificó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.3 g) se cristalizó en ACN. El precipitado (0.227 g)

se disolvió a reflujo en EtOH durante 20 minutos. El calentamiento se detuvo y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.168 g (52 %) de un sólido de color amarillo pálido del compuesto 19. P.F.: 223 °C (DSC). El filtrado se evaporó. El residuo (0.070 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 4 g, gradiente de 95 % de DCM, 5 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 90 % de DCM, 10 % de CH₃OH, 1 % de NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporó a sequedad para proporcionar 0.013 g más (4 %) del compuesto 19.

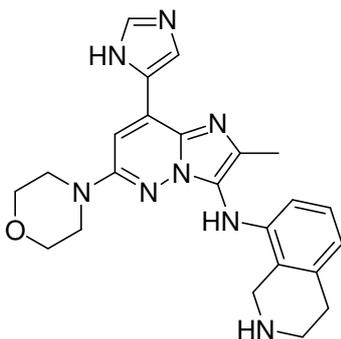
Preparación del compuesto 41 (véase también A37, reacción para el intermedio 111):



El Compuesto 41 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 19, usando el intermedio 111 como material de partida (24 %).

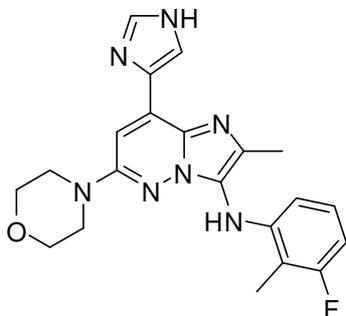
P.F.: 154 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 42:



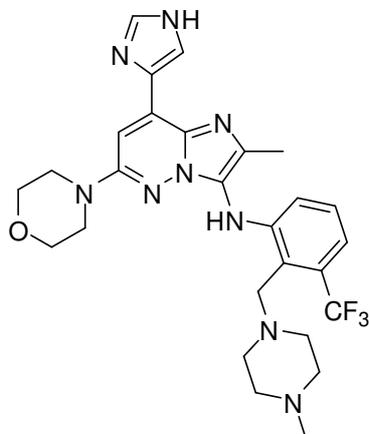
El Compuesto 42 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 19, usando el intermedio 112 como material de partida (13 %). P.F.: 158 °C (Kofler)

Preparación del compuesto 50 (véase también A37, reacción para el intermedio 130):



Una mezcla del intermedio 130/compuesto 50 (212 mg; 0.41 mmol) se disolvió en HCl 6 N (2.7 ml) y 1,4-dioxano (6.9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se basificó con una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (207 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm, gradiente de 97 % de DCM, 3 % de MeOH (+10 % de NH₄OH) a 87 % de DCM, 13 % de MeOH (+10 % de NH₄OH)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 26 mg (15 %) de un aceite de color amarillo. Esta fracción se recrystalizó con éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 13 mg (8 %, sólido de color amarillo) del compuesto 50. P.F.: >260 °C (Köfler).

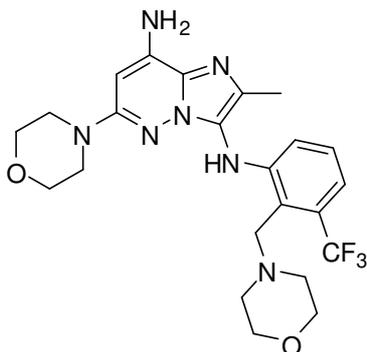
Preparación del compuesto 57 (véase también A37, reacción para el intermedio 151):



El Compuesto 57 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 50, usando el intermedio 151 como material de partida (7 %).

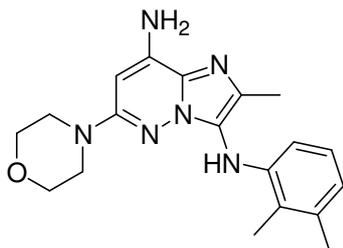
5 Ejemplo B11

Preparación del compuesto 38 :



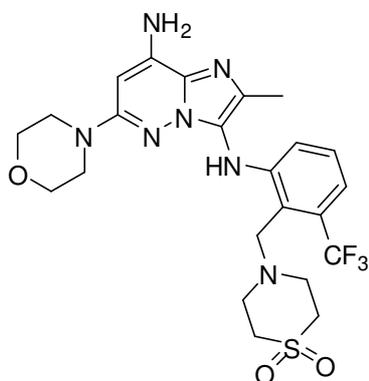
10 En una atmósfera de nitrógeno, en un tubo cerrado herméticamente, a una mezcla del intermedio 81 ((0.13 g, 0.42 mmol), el intermedio 83 ((0.13 g, 0.5 mmol) y terc-butóxido sódico (0.080 g, 0.83 mmol) en dioxano (1.4 ml), desgasificada previamente con nitrógeno, se añadieron después Pd₂dba₃ (0.038 g, 0.042 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0.025 mg, 0.083 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (0.250 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de CH₃OH, 0.1 % de NH₄OH a 87 % de DCM, 13 % de CH₃OH, 1.3 % de NH₄OH). Las fracciones que
15 contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0.006 g (3 %) del compuesto 38.

Preparación del compuesto 39:



El Compuesto 39 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando el intermedio 81 como material de partida (5 %).

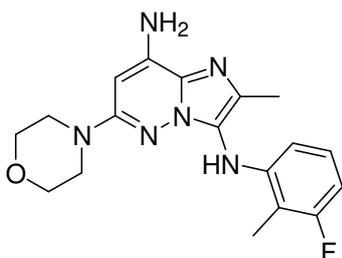
Preparación del compuesto 43:



El Compuesto 43 se obtuvo durante la preparación del intermedio 116 (31 %).

P.F.: goma a 167 °C (Kofler).

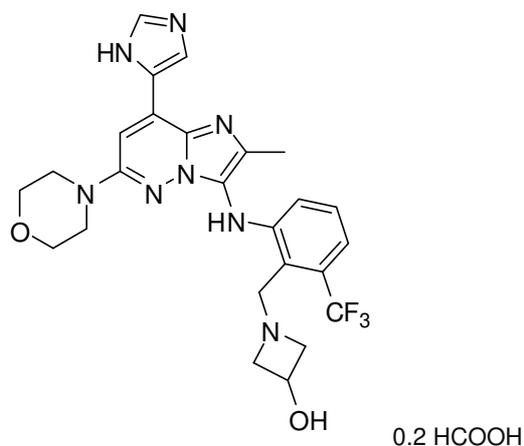
5 Preparación del compuesto 44:



El Compuesto 44 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando el intermedio 115 y 3-fluoro-2-metilbencenammina como materiales de partida (38 %). P.F.: goma a 232 °C (Kofler).

10 Ejemplo B12

Preparación de compuesto 46:



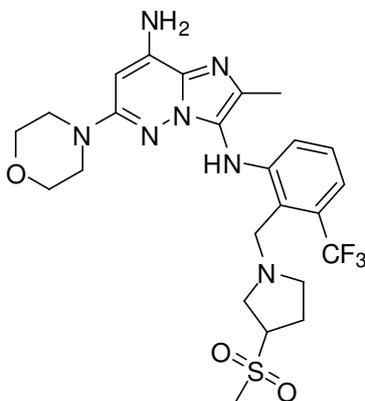
15

Se añadió TBAF (1 M en THF) (2.8 ml; 2.86 mmol), a 5 °C, a una solución del intermedio 120/intermedio 121 (613 mg; 0.95 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con DCM y se añadió una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃. La mezcla se filtró a través de Chromabond® y la capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 30 g; gradiente de 10 % de MeOH, 90 % de DCM a 15 % de MeOH, 85 % de DCM). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (93 mg) se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, 5 µm, 30 x 150 mm; gradiente de 80 % de NH₄HCOO 0.6 g/L, 20 % de MeOH a 0 % de NH₄HCOO 0.6 g/L, 100 % de MeOH). Las fracciones

puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (42 mg; 8 %) se recogió con DiPE/pentano y el precipitado se filtró y se secó, produciendo 34 mg (7 %) del compuesto 46. P.F.: goma a 140 °C (Kofler).

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 47:

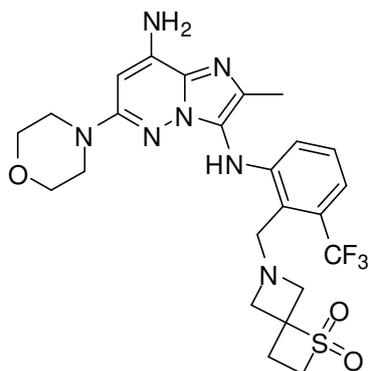


5

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 115 (0.15 g; 0.41 mmol), el intermedio 123 (0.198 g; 0.61 mmol) y terc-butóxido sódico (0.079 g; 0.82 mmol) en tolueno (3 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0.037 mg; 0.04 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (0.024 mg; 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (385 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15 µm, 25 g; gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.5 % de NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (145 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: 42 % de heptano, 8 % de MeOH (+10 % de NH₄OH), 50 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 57 mg del compuesto 47 (25 %).

15

Preparación del compuesto 53 (véase también A39, reacción para el intermedio 138):



20

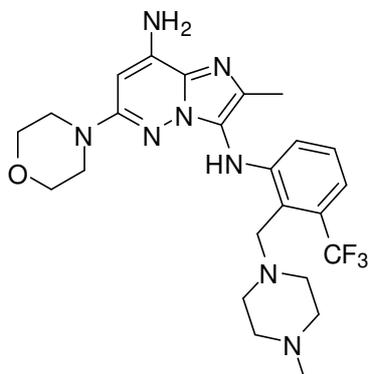
25

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 115 (100 mg; 0.27 mmol), el intermedio 137 (110 mg; 0.34 mmol) y terc-butóxido sódico (52 mg; 0.55 mmol) en tolueno (2 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (25 mg; 0.03 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (16 mg; 0.05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, después se vertió en agua y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (338 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15 µm, 25 g, gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.5 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 46 mg (31 %). Esta fracción se criodesecó para proporcionar 36 mg (24 %) del compuesto 53.

Ruta alternativa:

El Compuesto 53 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 45, usando el intermedio 138 como material de partida (81 %).

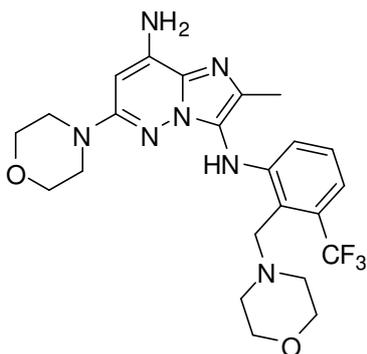
Preparación del compuesto 58:



El Compuesto 58 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 47, usando el intermedio 150 y el intermedio 115 como material de partida (5 %).

5 Ejemplo B14

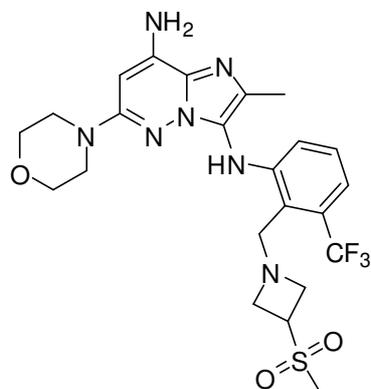
Preparación alternativa del compuesto 38



10

Una mezcla del intermedio 117 (100 mg; 0.18 mmol) y cloruro de cinc (150 mg; 1.10 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de K₂CO₃ y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo (90 mg) se purificó por mediante fase inversa (C18, 5 µm, 30 x 150 mm, gradiente de 65 % de NH₄HCO₃ 0.5 %, 35 % de ACN a 25 % de NH₄HCO₃ 0.5 %, 75 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 73 mg (81 %) del compuesto 38.

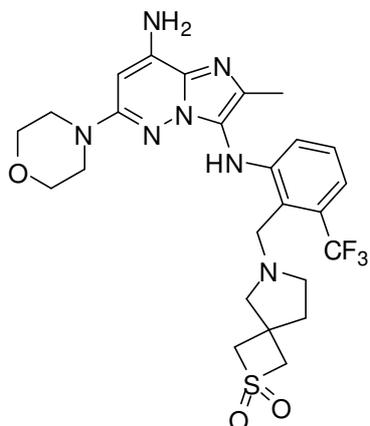
Preparación del compuesto 48:



15

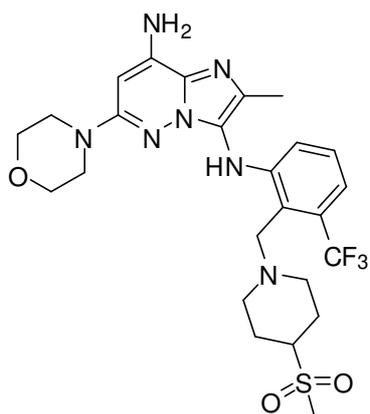
El Compuesto 48 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando el intermedio 126 como material de partida (49 %).

Preparación del compuesto 49:



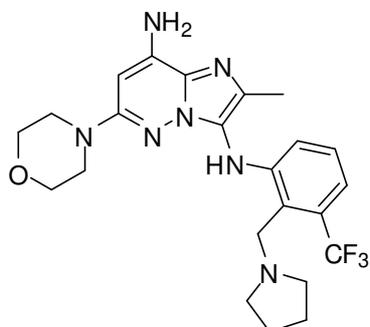
El Compuesto 49 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando el intermedio 129 como material de partida (63 %).

5 Preparación del compuesto 54 (véase también A39, reacción para el intermedio 141):



El Compuesto 54 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando una mezcla del intermedio 141 y el compuesto 54 como material de partida (58 %).

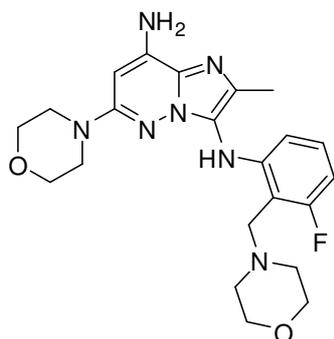
Preparación del compuesto 62 (véase también A39, reacción para el intermedio 162):



10

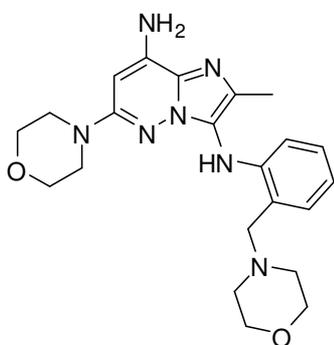
El Compuesto 62 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando una mezcla del intermedio 162 y el compuesto 62 como material de partida (5 %). P.F.: 201 °C (Kofler).

Preparación del compuesto 63 (véase también A39, reacción para el intermedio 163):



El Compuesto 63 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando una mezcla del intermedio 163 y el compuesto 63 como material de partida (24 %). P.F.: 120 °C (goma, Kofler).

Preparación del compuesto 69:

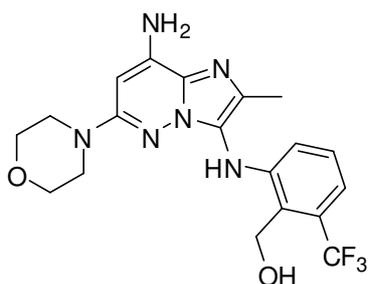


5

El Compuesto 69 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 38, usando el intermedio 179 como material de partida (50 %).

Ejemplo B15

Preparación del compuesto 51:

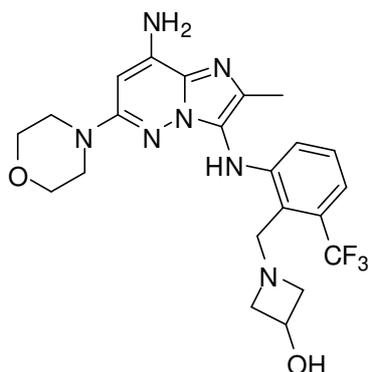


10

Se añadió TBAF (1 M en THF) (0.19 ml; 0.19 mmol) a una solución del intermedio 133 (89 mg; 0.17 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 . La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo (160 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda esférica, 5 μm , 150 x 30.0 mm, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de MeOH (+10 % de NH_4OH) a 87 % de DCM, 13 % de MeOH (+10 % de NH_4OH)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 47 mg (67 %) del compuesto 51.

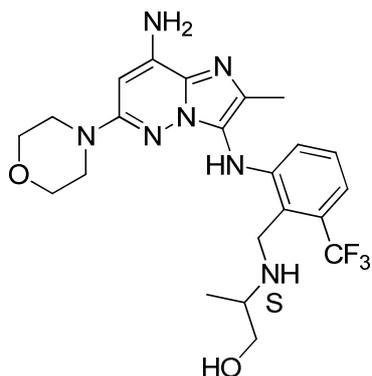
15

Preparación del compuesto 52:



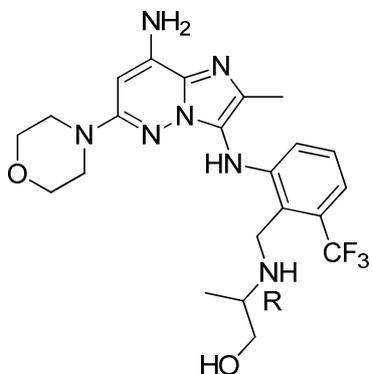
- 5 Se añadió TBAF (1 M en THF) (0.12 ml; 0.12 mmol) a una solución del intermedio 135 (131 mg; 0.22 mmol) en 1,4-dioxano (0,64 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 . La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo (140 mg) se purificó por fase inversa (C18 5 μm , 30 x 150 mm, gradiente de 65 % de NH_4HCO_3 acuoso 0.5 %, 35 % de ACN a 25 % de NH_4HCO_3 acuoso 0.5 %, 75 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 30 mg (28 %) del compuesto 52.

Preparación del compuesto 55:



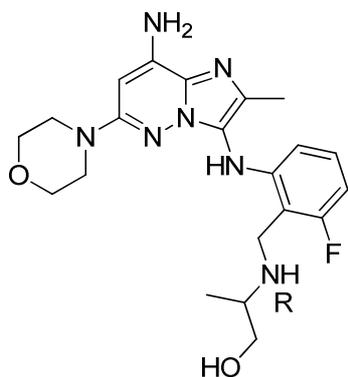
- 10 El Compuesto 55 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 144 como material de partida (20 %).

Preparación del compuesto 56 :



- 15 El Compuesto 56 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 148 como material de partida (8 %).

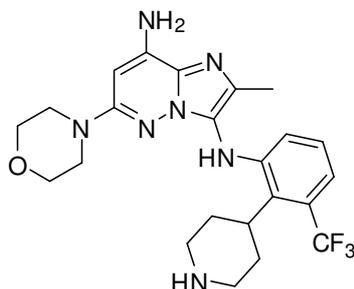
Preparación del compuesto 71:



5 Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF) (0.293 ml; 0.29 mmol) a una solución del intermedio 186 (0.145 g; 0.27 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a esta temperatura durante una noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.165 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 40 g: gradiente de 100 % de DCM a 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 0.015 g (13 %) del compuesto 71.

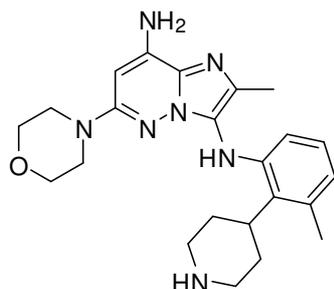
Ejemplo B16

10 Preparación del compuesto 59:



15 Una mezcla del intermedio 156 (0.22 g; 0.38 mmol) y HCl 3 N (1.5 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en H₂O y se basificó con K₂CO₃. El producto se extrajo con DCM. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.18 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda esférica, 5 μm, 150 x 30.0 mm, gradiente de 95 % de DCM, 5 % de MeOH (+10 % de NH₄OH) a 82 % de DCM, 18 % de MeOH (+10 % de NH₄OH)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0.06 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 0.05 g (28 %) del compuesto 59. P.F.: >250 °C (kofler).

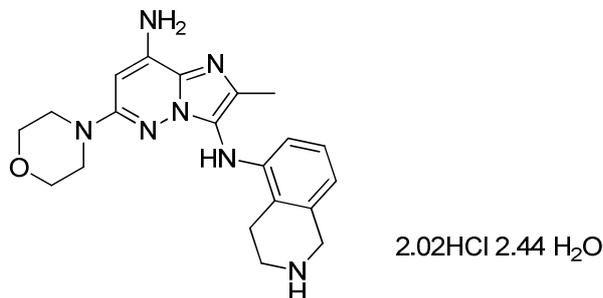
Preparación del compuesto 60:



20

El Compuesto 60 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 59, usando el intermedio 159 como material de partida (24 %). P.F.: 254 °C (Kofler).

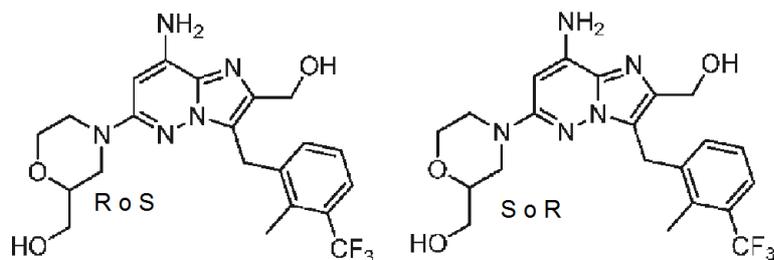
Preparación del compuesto 64:



5 Una mezcla del intermedio 164 (185 mg; 0.39 mmol) y HCl (4 M en dioxano) (2.3 ml) y 1,4-dioxano (23 ml) se calentó a 70 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en éter diisopropílico. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 140 mg (73 %) del compuesto 64.

Ejemplo B17:

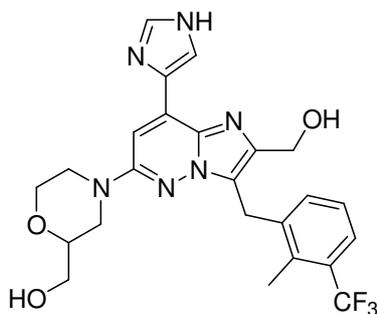
Preparación del compuesto 65 y el compuesto 66:



10 Se añadió HCl (1 M en agua) (0.554 ml; 0.55 mmol) a una solución del intermedio 171 (80 mg; 0.11 mmol) en acetona (1.1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo (88 mg, aceite de color naranja) se disolvió en acetona (1.1 ml) y se añadió HCl (1 M en agua) (0.554 ml; 0.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla se inactivó con NaOH (1 M en agua) (1.11 ml; 1.11 mmol) y se evaporó al vacío. El residuo (103 mg; sólido de color naranja) se trituró en DCM/MeOH (1:1) y se retiró por filtración.

15 El filtrado se evaporó al vacío. El residuo (74 mg, sólido de color beige) se purificó por Fase inversa (C18, 5 µm, 30 x 150 mm, gradiente de 85 % de (NH₄HCO₃ ac. 0.5 %), 15 % de ACN a 45 % de (NH₄HCO₃ ac. 0.5 %), 55 % de ACN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (25 mg, sólido de color beige) se disolvió en ACN/MeOH (1:1) (3 ml), se extendió con agua (12 ml) y se criodeseccó para proporcionar 24 mg (sólido espumoso de color blanco) de la fracción 1. La fracción 1 se purificó por SFC quiral (celulosa Lux, 2 5 µm, 250 x 21.2 mm, Fase móvil: 55 % de CO₂, 45 % de EtOH (0.3 % de iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporaron para dar 2 fracciones que se disolvieron en MeOH (2 ml), se extendieron con agua (16 ml) y se criodeseccaron para dar 9 mg (16 %, sólido espumoso de color blanco) del compuesto 65 y 6 mg (11 %, sólido espumoso de color blanco) del compuesto 66.

Preparación del compuesto 68:

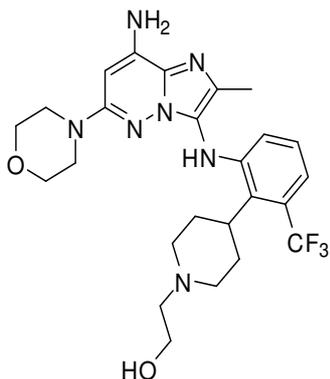


25 Se añadió HCl (6 M en agua) (0.217 ml; 1.30 mmol) a una solución del intermedio 178 (210 mg; 0.26 mmol) en THF (2.6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con NaHCO₃. La emulsión resultante se filtró en una frita de vidrio. El sólido (90 mg, sólido de color beige) se recogió, después se

5 trituró en MeOH caliente/EtOAc (1:1) y se retiró por filtración. El sólido (40 mg, sólido de color blanquecino) se purificó por Fase inversa (C18, 5 µm, 30 x 150 mm, gradiente de 25 % de (NH₄HCO₃ ac., 0.5 %, pH 10), 75 % de ACN a 65 % de (NH₄HCO₃ ac., 0.5 %, pH 10), 35 % de ACN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), se extendió con agua (20 ml) y se criodesecó para dar 18 mg (14 %, de un sólido esponjoso de color blanco) del compuesto 68.

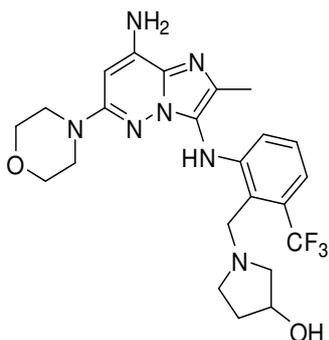
Ejemplo B18:

Preparación del compuesto 73:



10 Se añadió gota a gota HCl (1 M en agua) (8.51 ml; 8.51 mmol) a una solución de una mezcla de los intermedios 194 y 195 (0.55 g; 0.87 mmol) en THF (33 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con DCM/MeOH (90/10). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0.6 g) se purificó inmediatamente por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; gradiente: de 98 % de DCM, 2 % de MeOH a 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (0.368 g) se
15 cristalizó en DIPE (y 5 % de ACN). El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 0.278 g (62 %) del compuesto 73. P.F.: 252 °C (DSC).

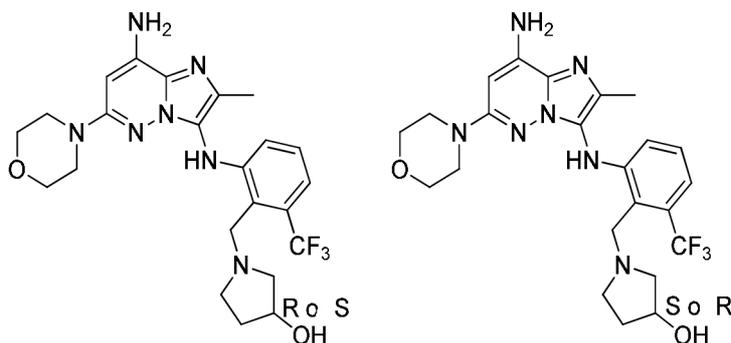
Preparación del compuesto 74:



20 El Compuesto 74 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 73, usando el intermedio 199 como material de partida (67 %). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche.

Ejemplo B19:

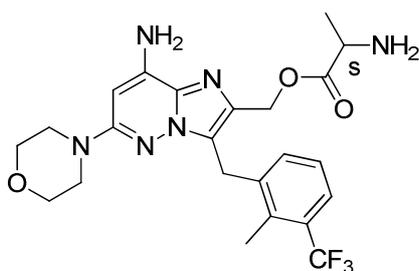
Preparación del compuesto 77 y el compuesto 78:



- 5 Una parte del compuesto 74 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; fase móvil: 85 % de CO₂, 15 % de una mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 v/v (+0.3 % de iPrNH₂). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones (140 mg y 130 mg). Cada fracción se recogió con DIPE/ACN (gotas). Los precipitados se filtraron y se secaron al vacío a 50 °C durante 3 horas para proporcionar 99 mg (30 %) del compuesto 77 (P.F.: 134 °C (goma, K)) y 106 mg (32 %) del compuesto 78 (P.F.: 132 °C, (goma, K)).

Ejemplo B20:

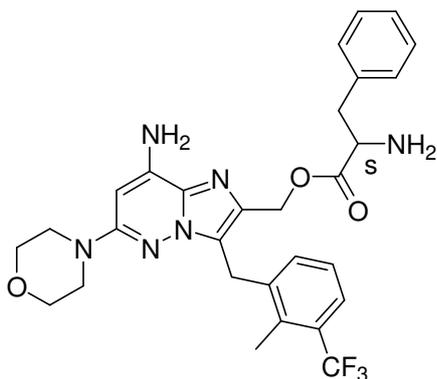
Preparación de compuesto 79:



2.09 HCl 0.84 H₂O

- 10 A 0 °C, se añadió HCl (4 M en dioxano) (806 μ L; 3.22 mmol) a una solución del intermedio 205 (191 mg; 0.32 mmol) en ACN (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante una noche. La solución se evaporó a sequedad. Se añadió Et₂O y el precipitado se filtró y se secó para dar 97 mg (52 %) del compuesto 79. P.F.: 185 °C (Kofler).

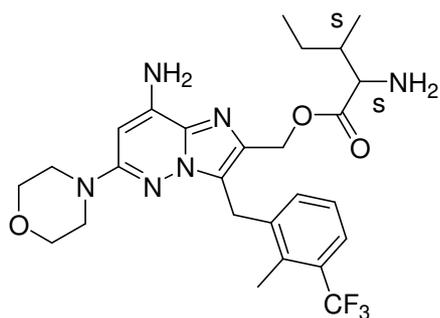
Preparación de compuesto 80:



1.91 HCl 0.73 H₂O

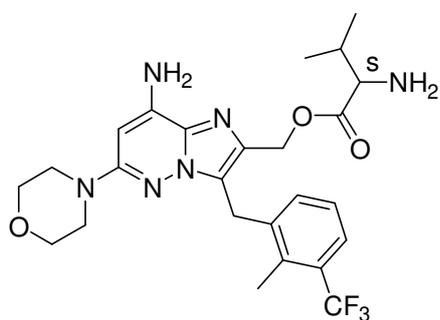
- 15 A 0 °C, se añadió HCl (4 M en dioxano) (290 μ L; 1.16 mmol) a una solución del intermedio 206 (155 mg; 0.23 mmol) en ACN (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante 3 horas. La solución se evaporó a sequedad. Se añadió Et₂O y el precipitado se filtró y se secó para dar 103 mg (68 %) del compuesto 80. P.F.: 174 °C (Kofler).

- 20 Preparación de compuesto 81:

1.99 HCl 0.44 H₂O

El Compuesto 81 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 80, usando el intermedio 207 como material de partida (72 %; 111 mg). P.F.: 244 °C (Kofler).

Preparación de compuesto 82:

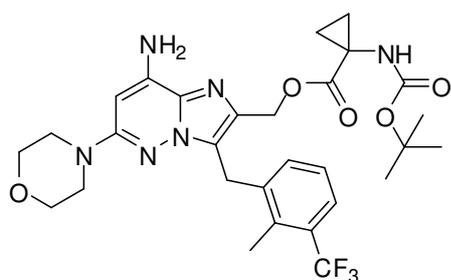


5

1.98 HCl 0.26 H₂O

El Compuesto 82 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 80, usando el intermedio 208 como material de partida (83 %; 129 mg). P.F.: 220 °C (Kofler).

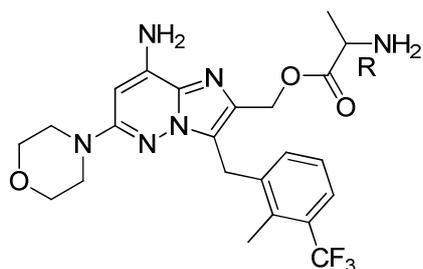
Preparación de compuesto 83:

1.9 HCl 0.89 H₂O

10

El Compuesto 83 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 80, usando el intermedio 209 como material de partida (59 %; 58 mg). P.F.: 216 °C (Kofler).

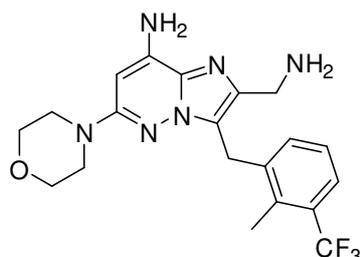
Preparación de compuesto 84:

1.96 HCl 1.39 H₂O

A ta, se añadió HCl (4 M en dioxano) (1.2 ml; 4.64 mmol) a una solución del intermedio 210 (550 mg; 0.93 mmol) en ACN (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Un precipitado se filtró y se secó para dar 521 mg de la fracción 1. Se añadió EtOH (13 ml) y la solución se calentó hasta disolución durante 20 min. Después, la solución se enfrió y el precipitado se filtró y se secó para dar 291 mg (53 %) del compuesto 84. P.F.: 177 °C (DSC).

5 Ejemplo B21:

Preparación del compuesto 85:

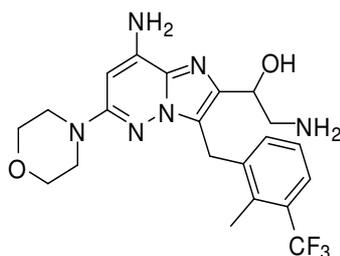


10 Se añadió monohidrato de hidrazina (55 µL; 0.90 mmol) a una suspensión del intermedio 212 (135 mg; 0.25 mmol) en EtOH (3.5 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta. Después, se añadió DCM y la mezcla se agitó a ta durante 10 min. El material insoluble se filtró y se lavó con DCM/MeOH (90/10) (3 x). El filtrado se evaporó. El residuo (93 mg, sólido de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda esférica 5 µm, 150 x 30.0 mm; gradiente: de 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.2 % de NH₄OH a 87 % de DCM, 13 % de MeOH, 1.3 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 23 mg (22 %) del compuesto 85. P.F.: 191 °C (Kofler).

15 Ruta alternativa: Se añadió monohidrato de hidrazina (0.93 ml; 9.75 mmol) a una suspensión del intermedio 215 (697 mg; 0.98 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche, se enfrió a ta 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 ACN y el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 210 mg (51 %) del compuesto 85.

20 Ejemplo B22:

Preparación del compuesto 91:

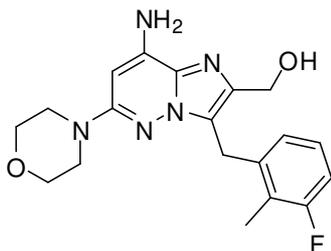


25 Se añadió en porciones borohidruro sódico (0.217 g; 5.74 mmol) a una solución del intermedio 228 (0.23 g; 0.48 mmol) y cloruro de níquel (II) anhidro (62 mg; 0.48 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 20-45 µm; 27 g; gradiente: de 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH a 80 % de DCM, 20 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0.15 g) se cristalizó en DIPE y ACN (90/10). El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 0.114 g (53 %) del compuesto 91.

30

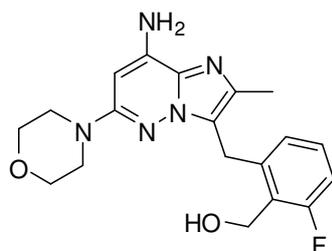
Ejemplo B23:

Preparación del compuesto 93:



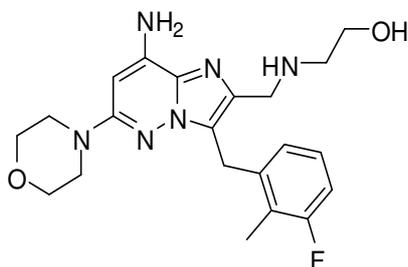
Se añadió HCl (1 M en H₂O) (2.9 ml) a una solución del intermedio 233 (180 mg; 0.28 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se basificó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Un material insoluble se filtró y se secó para dar una fracción A de 56 mg (54 %) del compuesto 93. La capa orgánica se decantó y se separó. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 4 g; gradiente: de 100 % de DCM a 1 % de NH₄OH, 10 % de MeOH, 90 % de DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se combinó con la fracción A y la mezcla se suspendió en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 74 mg de (72 %) del compuesto 93. P.F.: 241 °C (DSC).

Preparación de compuesto 94:



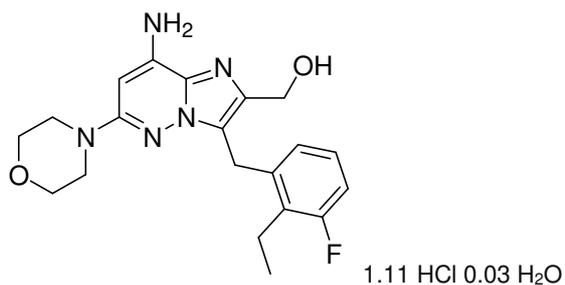
En un matraz de fondo redondo, el intermedio 238 (80 mg; 0.13 mmol) se diluyó en THF (3 ml). Después, se añadió gota a gota HCl (1 M en H₂O) (1.3 ml; 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se neutralizó con K₂CO₃ y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo (0.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 μm; 24 g; gradiente: de 100 % de DCM a 90 % DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 8 mg (17 %) del compuesto 94. P.F.: 201 °C (DSC).

Preparación del compuesto 97:



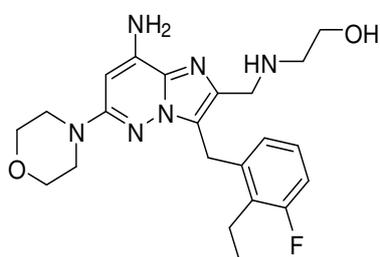
El compuesto 97 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 93, usando el intermedio 251 como material de partida (37 mg, 35 %). P.F.: 178 °C (K). La mezcla de reacción se realizó en Me-THF.

Preparación de compuesto 99:



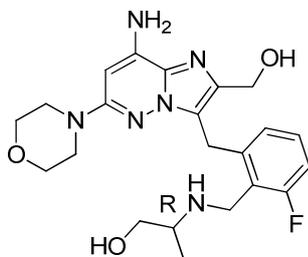
El Compuesto 99 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 93, usando el intermedio 256 como material de partida (62 mg, 46 %). P.F.: 236 °C (K). La mezcla de reacción se realizó en Me-THF.

5 Preparación del compuesto 101:



El Compuesto 101 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 93, usando el intermedio 262 como material de partida (51 mg, 36 %). P.F.: 148 °C (K). La mezcla de reacción se realizó en Me-THF.

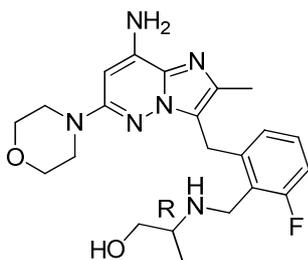
10 Preparación del compuesto 102:



Una mezcla del intermedio 26 (0.873 g; 1.196 mmol) en HCl 37 % (5 ml) en MeOH (15 ml) se agitó durante 16 h a 60 °C. El disolvente se evaporó al vacío. El material en bruto se recogió en metanol y se añadió cuidadosamente NaHCO₃ hasta pH básico. Las sales se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 75 % de DCM, 25 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El aceite se trató con éter dietílico hasta que se formó un sólido de color blanco. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 0.3 g (56 %) del compuesto 102 en forma de un residuo de color pardo.

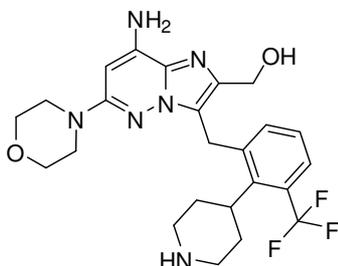
P.F.: 175.6 °C (DSC).

20 Preparación del compuesto 103 :



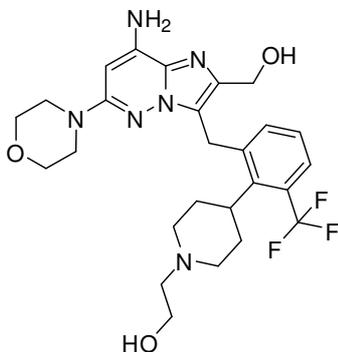
- 5 El Intermedio 275 (1.92 g; 3.2 mmol) se disolvió en una solución de HCl en MeOH 6 M (50 ml) y se calentó a 65 °C durante una noche. El material en bruto se secó al vacío y el material en bruto se neutralizó con Ca₂CO₃ a pH = 8. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 80 % de DCM, 20 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0.59 g) se recogió con ACN y se sometió a ultrasonidos durante 5 mn. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con DIPE y se secó al vacío para proporcionar 0.285 g (21 %) del compuesto 103. P.F.: 176.13 °C (DSC)

Preparación del compuesto 104 :



- 10 Una mezcla del intermedio 279(0.07 g; 0.128 mmol) en HCl 12 N (2 ml) se calentó a reflujo durante 1 h30. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó a sequedad. El residuo (0.06 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 98 % de DCM, 2 % de MeOH a 80 % de DCM, 20 % de MeOH, 0.1 % de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante una fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 μm, 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 85 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 15 % de ACN a 45 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 55 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 4 mg (6 %) del compuesto 104.
- 15

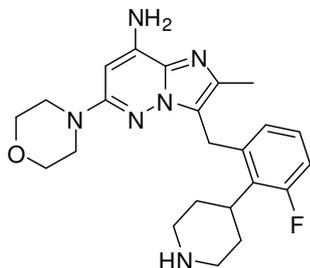
Preparación del compuesto 105 :



- 20 Una solución de HCl 4 N en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermedio 280 (0.24 g, 0.34 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 55 °C durante 2 h. Se añadió HCl 12 N (0.5 ml) y la solución se calentó a 60 °C durante una noche. La solución se evaporó a sequedad. El residuo (0.36 g) se purificó mediante una fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 μm, 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 75 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 25 % de ACN a 35 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 65 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0.096 g, y = 53 %) se cristalizó en DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido (0.078 g) se purificó mediante SFC aquiral (Fase estacionaria: AMINO, 6 μm, 150 x
- 25

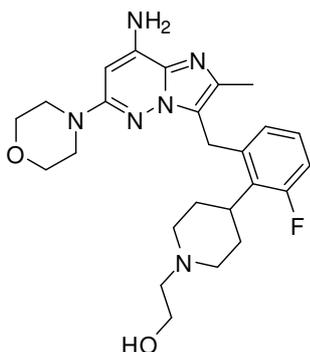
21.2 mm, Fase móvil: 80 % de CO₂, 20 % de MeOH (0.3 % de iPrNH₂). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.065 g (36 %) del compuesto 105. P.F.: 249 °C (DSC)

Preparación del compuesto 106 :



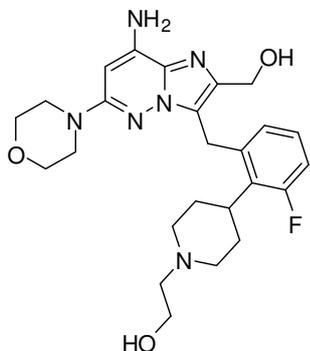
- 5 Una solución de HCl 4 N en dioxano (14.78 ml; 59.147 mmol) se añadió gota a gota a una solución del intermedio 283 (2.24 g; 3.86 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 55 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo (0.325 g) se purificó mediante una fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 µm, 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 85 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 15 % de ACN a 45 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 55 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 1.32 g (80 %) del compuesto 106. P.F.: 189 °C (DSC)

Preparación del compuesto 107 :



- 15 Una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml; 12 mmol) se añadió gota a gota a una solución del intermedio 285 (0.5 g; 0.783 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 55 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo (0.325 g) se purificó mediante una fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 µm, 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 85 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 15 % de ACN a 45 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 55 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.139 g (38 %) del compuesto 107. P.F.: 139 °C (DSC)

Preparación del compuesto 108 :



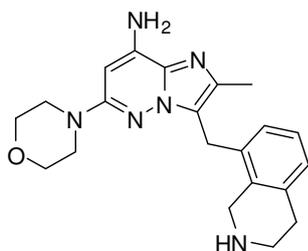
- 20
25 Una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermedio 289 (0.797 g, 1.217 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 55 °C durante 2 h. Se añadió HCl 12 N (1 ml) y la solución se calentó a 60 °C durante una noche. La solución se evaporó a. El residuo se purificó mediante una fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 µm, 30 x 150 mm, Fase móvil: Gradiente de 90 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 10 % de ACN a 60 % de NH₄HCO₃ 0.2 %, 40 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.064 g de un primer residuo y 0.14 g de un segundo residuo.

El primer residuo (0.064 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 0.038 g (6 %) de un primer lote del compuesto 108.

El segundo residuo (0.14 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 0.134 g (23 %) de un segundo lote del compuesto 108.

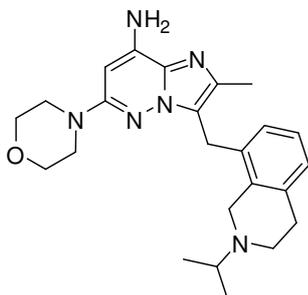
5 rendimiento global = 29 %

Preparación del compuesto 109 :



10 El Intermedio 292 (0.667 g; 1.21 mmol) se disolvió en una solución de HCl en MeOH 6 M (16.67 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. El material en bruto se evaporó al vacío y el residuo se recogió en una solución acuosa de NaOH 2 N. El producto se extrajo con DCM; se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 80 % de DCM, 20 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.246 g (53 %) del compuesto 109. P.F.: 205 °C (MP50 Metter Toledo)

Preparación del compuesto 110 :



15

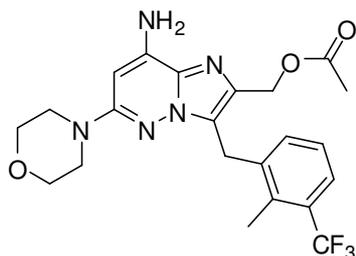
Una mezcla de reacción del intermedio 294 (0.49 g; 0.977 mmol) en una solución de HCl en MeOH 6 M (15 ml) se agitó durante 16 h a 60 °C. La mezcla se evaporó a sequedad. El material en bruto se recogió con MeOH y se añadió cuidadosamente NaHCO₃ a pH básico. Las sales se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 75 % de DCM, 25 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El aceite se trató con éter dietílico hasta que apareció un sólido de color blanco. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 0.255 g (60 %) del compuesto 110 en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 262 °C (Mettler Toledo MP50).

20

Conversión

Conversión C1

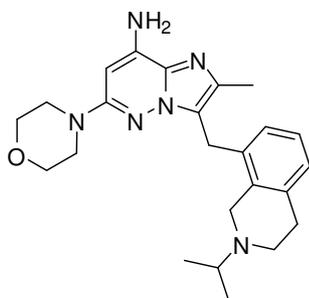
25 Preparación del compuesto 61:



- 5 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (25 μ L; 0.36 mmol) a una solución del compuesto 14 (125 mg; 0.3 mmol) y trietilamina (62 μ L; 0.44 mmol) en DCM (5 ml) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadieron una segunda vez cloruro de acetilo (25 μ L; 0.36 mmol) y trietilamina (62 μ L; 0.44 mmol). Después, la solución se agitó a ta durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo (140 mg) se cristalizó en Et₂O para dar, después de filtración, 34 mg (25 %) del compuesto 61. P.F.: 110 °C (Kofler).

Conversión C2

Alternativa para la preparación del compuesto 110:



- 10 Una solución del compuesto 109 (0.2 g; 0.513 mmol) y acetona (0.188 ml; 2.56 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.326 g; 1.54 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, gradiente de 100 % de DCM a 50 % de DCM, 50 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante una fase inversa (Fase estacionaria: columna Phenomenex Gemini C18, 100A, 5 μ m, 30 x 100 mm, Fase móvil: Gradiente de 50 % de NH₄HCO₃ 25 mM, 50 % de MeCN: MeOH (1:1) a 25 % de NH₄HCO₃ 25 mM, 75 % de MeCN: MeOH (1:1)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 0.12 g (54 %) del compuesto 110. P.F.: 251 °C (DSC)

Parte analítica

- 20 **LCMS** (cromatografía de líquidos/espectrometría de masa)

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).

- 25 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.

- 30 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 sucesivo en el presente documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido en puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector por red de diodos.

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	84.2 % de A durante 0.49 min, a un 10.5 % de A en 2.18 min, se mantuvo durante 1.94 min, vuelta a 84.2 % de A en 0.73 min, se mantuvo durante 0.73 min.	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, se mantuvo durante 1.94 min, vuelta a 84.2 % de A en 0.73 min, se mantuvo durante 0.73 min.	0.343 ----- 40	6.1
Método 3	Agilent: 1100-DAD y MSD	YMC: Pack ODS-AQ (3 µm, 4.6 x 50 mm)	A: HCOOH al 0.1 % en agua, B: CH ₃ CN	95 % de A a 5 % de A en 4.8 min, se mantuvo durante 1 min, vuelta a 95 % de A en 0.2 min.	2.6 ----- 35	6

5 DSC/Kofler

Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (PF) con un DSC1 (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue 350 °C; los valores son los valores pico.

10 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.

Para una diversidad de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con o un MP50 (Mettler Toledo) con el cual los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura de partida fue 50 °C y la temperatura máxima fue 300 °C

15 RMN

Los experimentos de RMN se realizaron usando un Bruker Avance 500 III, usando un bloqueo de deuterio interno y equipado con un 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:

20 La rotación óptica se midió con un polarímetro 341 Perkin Elmer. La luz polarizada se pasó a través de una muestra con una longitud de recorrido de 1 decímetro y una concentración de muestra de 0.2 a 0.4 gramos por 100 mililitros.

Se pesan de 2 a 4 mg del producto en un vial, después se disuelven con de 1 a 1.2 ml de disolvente de espectroscopia (dimetilformamida, por ejemplo). La célula se carga con la solución y se pone en el polarímetro a una temperatura de 20 °C. El RO se lee con una precisión de 0.004°.

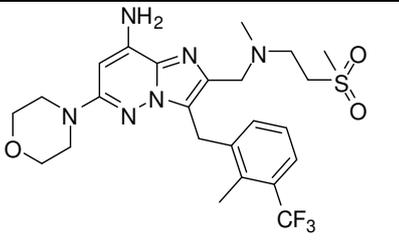
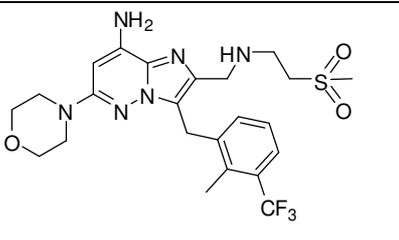
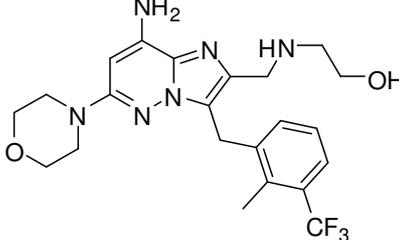
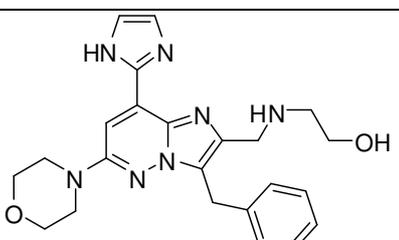
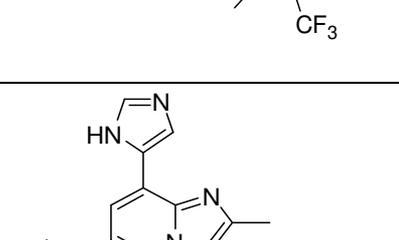
25 Cálculo de la concentración: peso en gramos x 100/volumen en ml

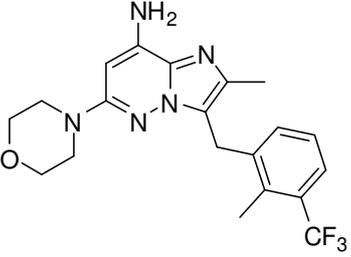
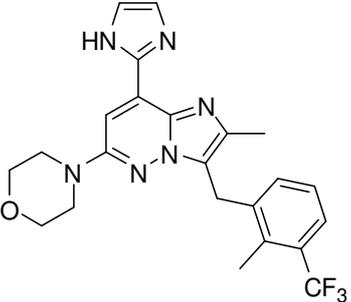
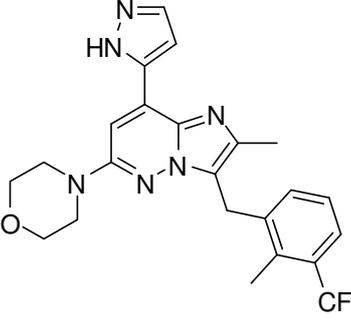
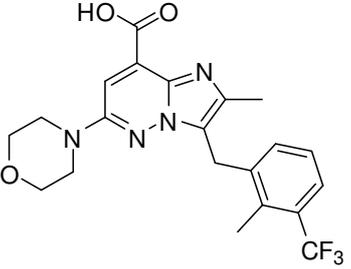
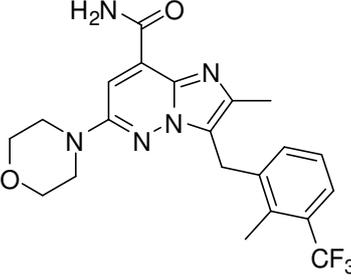
$[\alpha]_D^{20}$: (rotación de lectura x 100) / (1.000 dm x concentración).

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

ES 2 761 051 T3

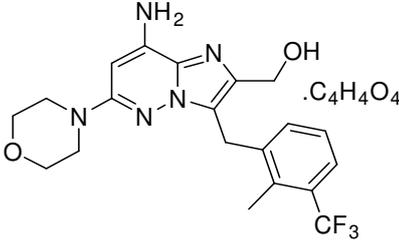
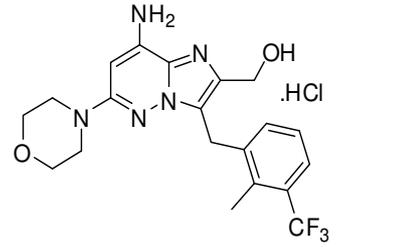
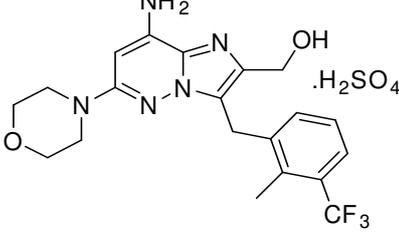
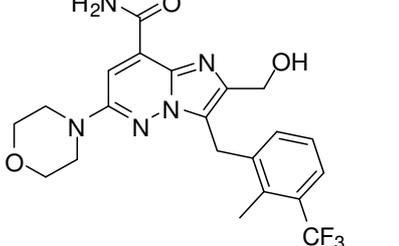
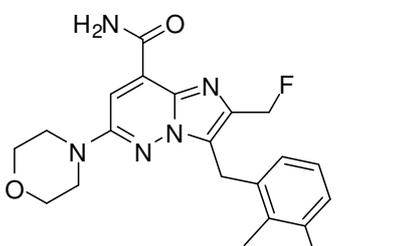
Tabla: N.º Comp. significa número de compuesto; Tiempo de retención (T_r) en min; P.F. significa punto de fusión (°C); n.d. significa no determinado.

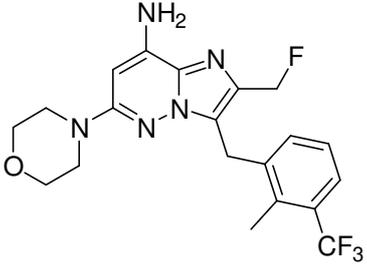
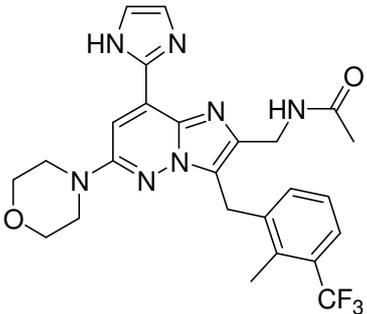
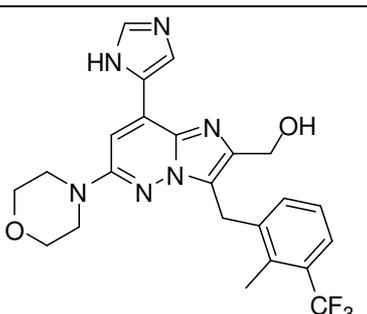
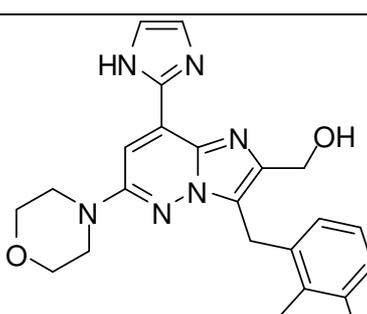
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
1		60-63 goma	K	2.83	541	Método 1
2		n.d.	-	2.66	527	Método 1
3		n.d.	-	2.44	465	Método 1
4		128	K	2.53	516	Método 1
5		226	K	3.08	457	Método 1

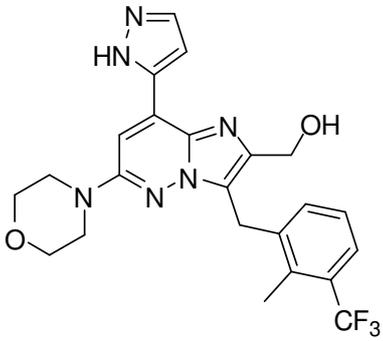
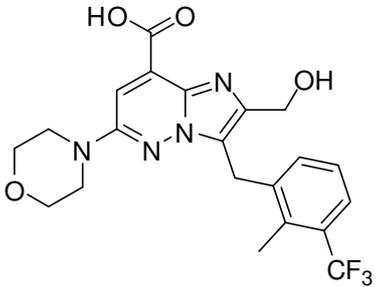
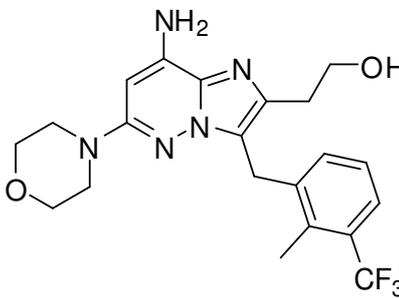
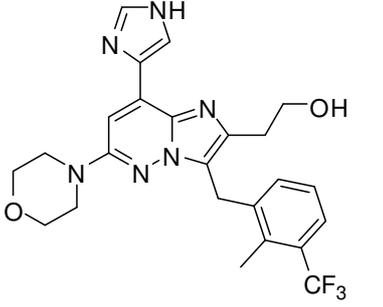
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
6		207	K	3.1	406	Método 1
7		176	K	3.50	457	Método 1
8		193	K	3.37	457	Método 1
9		244	DSC	2.38	435	Método 1
10		226	K	3.28	434	Método 1

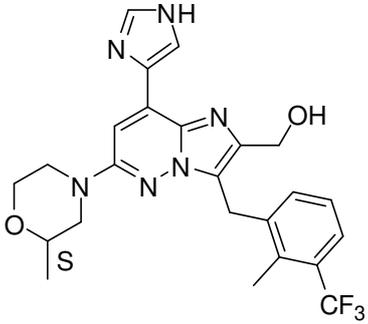
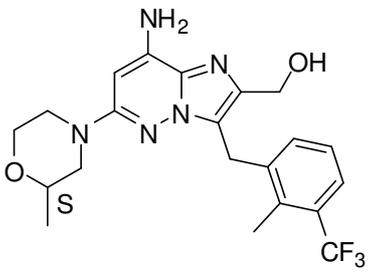
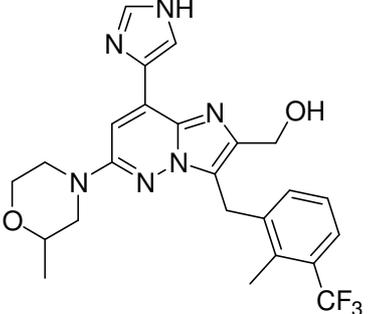
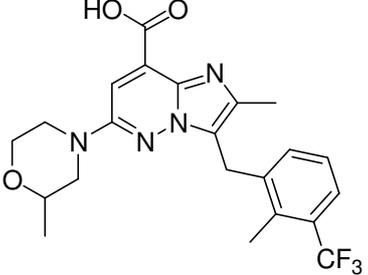
ES 2 761 051 T3

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
11		217	DSC	3.30	400	Método 1
12		>260	K	2.27	381	Método 1
13		95 goma	K	2.32	401	Método 1
14		241	DSC	2.70	422	Método 1
14a		202	DSC	2.70	422	Método 1
14b		211	DSC	2.70	422	Método 1

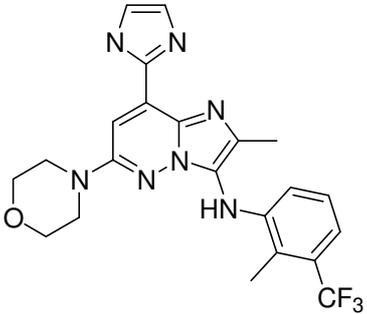
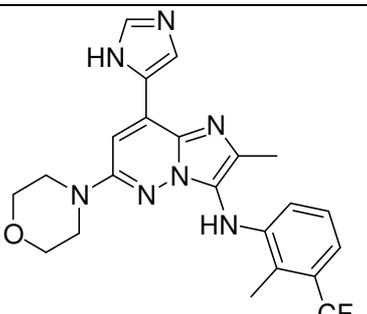
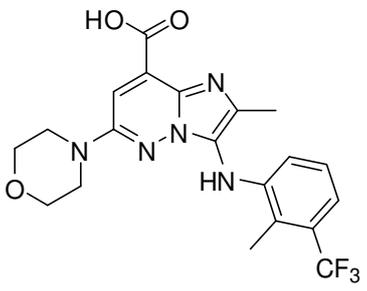
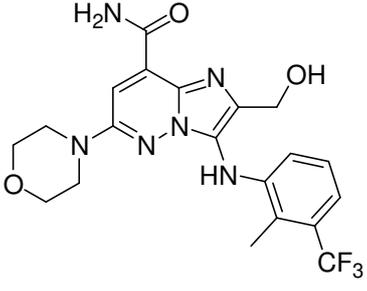
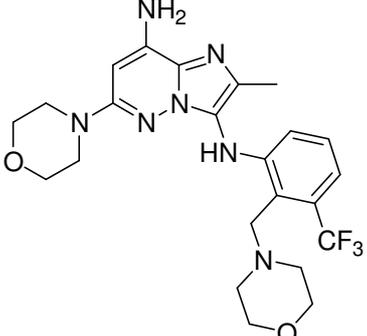
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
14c		214	DSC	2.70	422	Método 1
14d		250	DSC	2.70	422	Método 1
14e		204	DSC	2.70	422	Método 1
15		240	K	3.17	450	Método 2
16		200	K	3.17	452	Método 1

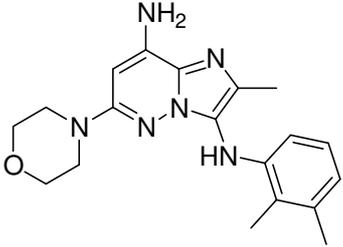
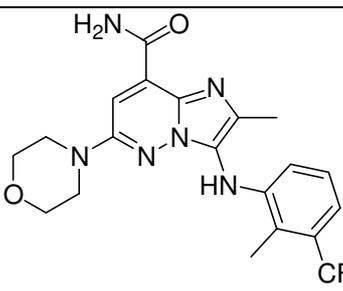
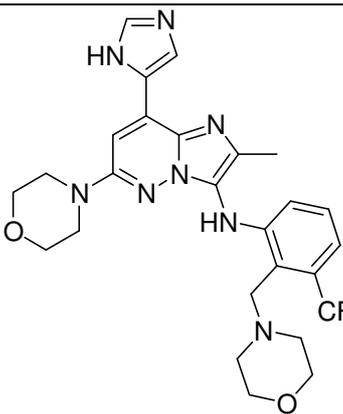
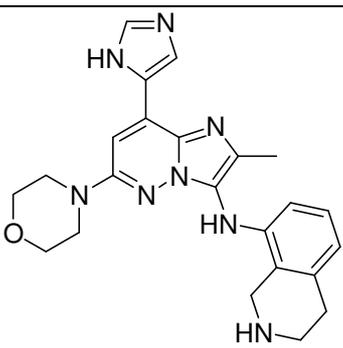
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
17		n.d.	-	3.09	424	Método 1
18		247	DSC	2.74	514	Método 1
19		223	DSC	2.65	473	Método 1
20		n.d.	-	2.87	473	Método 1

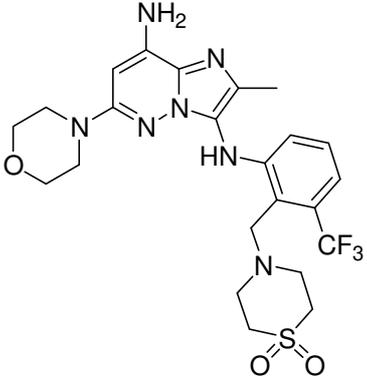
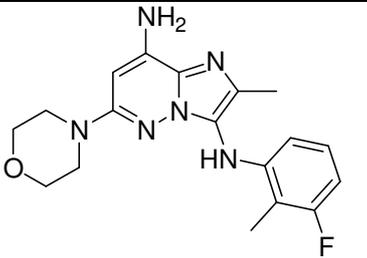
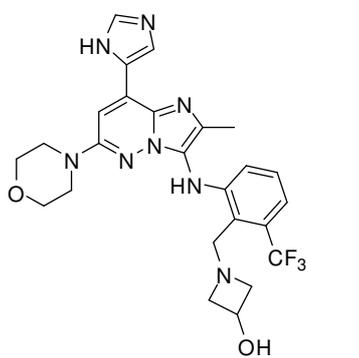
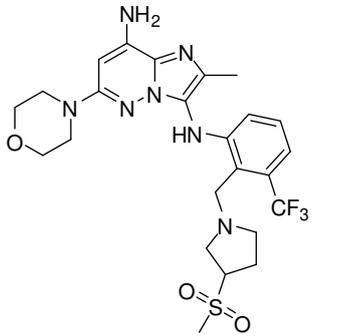
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
21		145-151 goma	K	2.84	473	Método 1
22		252	DSC	2.14	451	Método 1
23		198	K	2.75	436	Método 1
24		212	K	2.72	487	Método 1

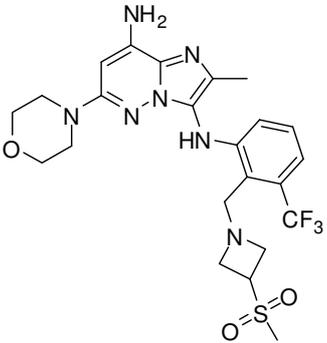
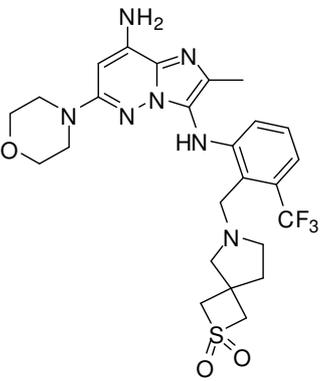
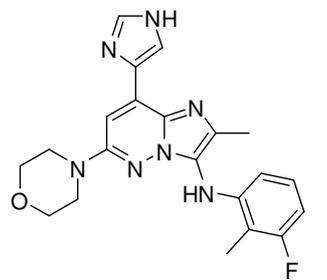
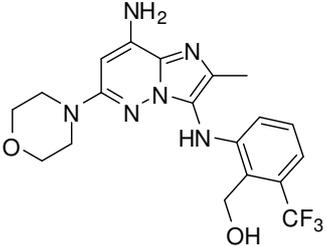
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
25	 <p style="text-align: center;">enantiómero S</p>	80 goma	K	2.79	487	Método 1
26	 <p style="text-align: center;">enantiómero S</p>	n.d.	-	2.81	436	Método 1
27		208	K	2.78	487	Método 1
28		245	K	2.47	449	Método 1

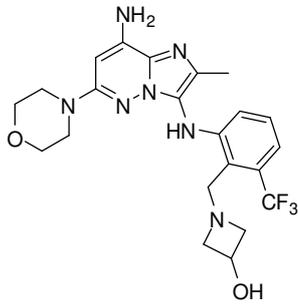
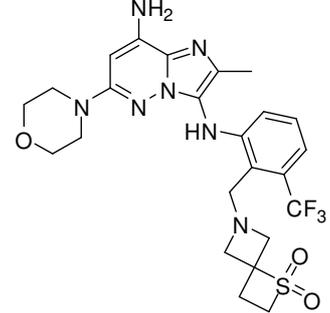
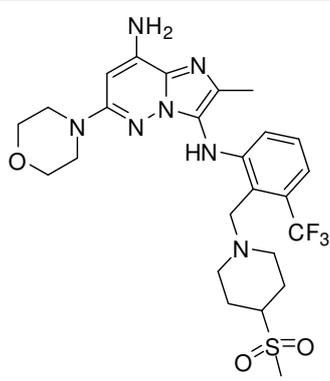
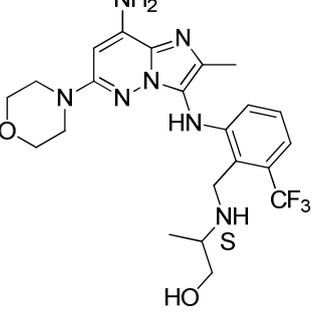
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
29		237	K	2.32	432	Método 1
30		178	K	2.81	487	Método 1
31		>260	K	3.01	487	Método 1
32		184	K	2.8	436	Método 1
33		223	K	2.92	407	Método 1

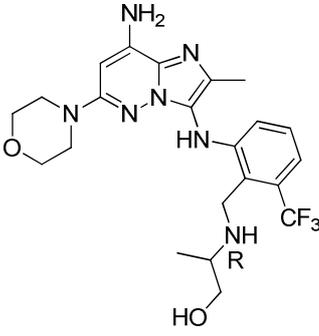
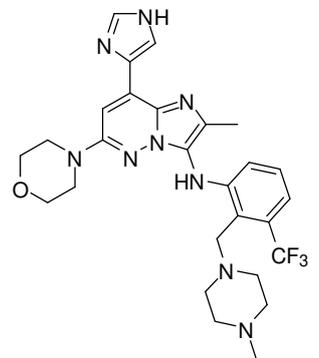
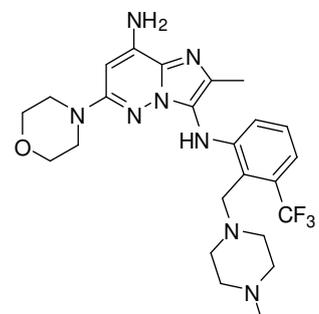
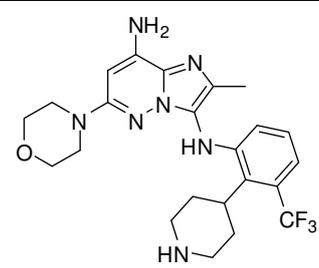
N. ^o Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
34		210	K	3.79	458	Método 2
35		231	K	3.38	458	Método 2
36		251	K	2.32	436	Método 1
37		232	K	2.61	451	Método 1
38		n.d.	-	3.05	492	Método 1

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
39		n.d.	-	2.73	353	Método 1
40		n.d.	-	3.10	435	Método 1
41		154	K	3.02	543	Método 1
42		158	K	1.78	431	Método 1

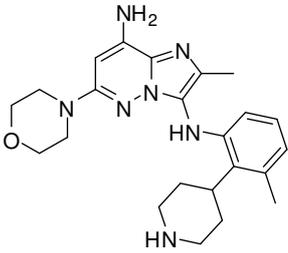
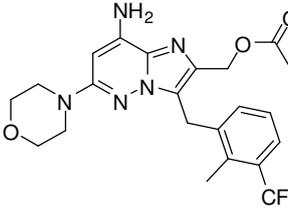
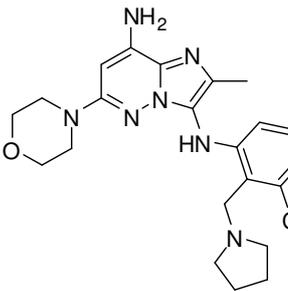
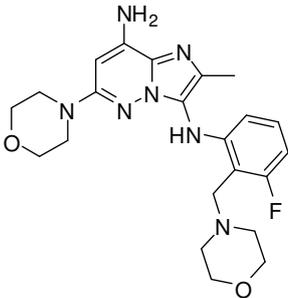
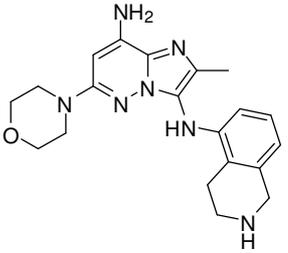
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
43		167 goma	K	2.74	540	Método 1
44		232	K	2.66	357	Método 1
46	 <p>0.2 % HCOOH</p>	goma 140	K	2.66	529	Método 1
47		n.d.	-	2.76	554	Método 1

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
48		n.d.	-	2.69	540	Método 1
49		n.d.	-	2.94	566	Método 1
50		>260	K	2.67	408	Método 1
51		n.d.	-	2.56	423	Método 1

N. ^o Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
52		n.d.	-	2.69	478	Método 1
53		n.d.	-	2.81	552	Método 1
54		n.d.	-	2.85	568	Método 1
55		n.d.	-	2.74	480	Método 1

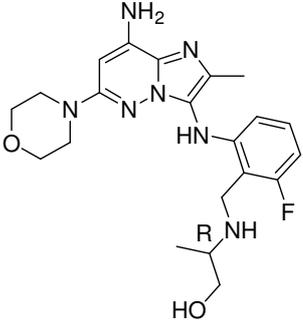
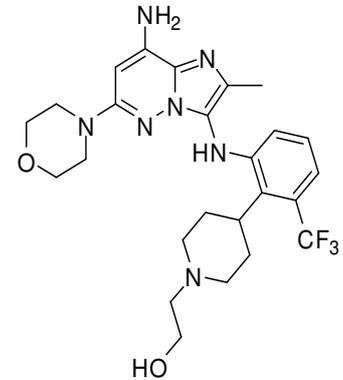
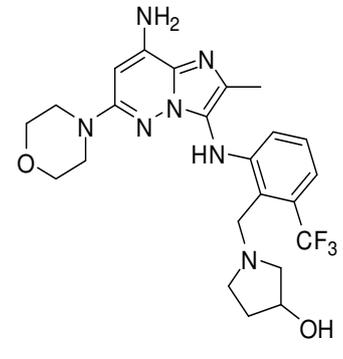
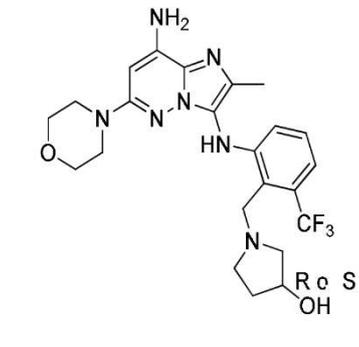
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
56		n.d.	-	2.74	480	Método 1
57		140 (goma)	K	2.63	556	Método 1
58		213	K	2.63	505	Método 1
59		>250	K	2.27	476	Método 1

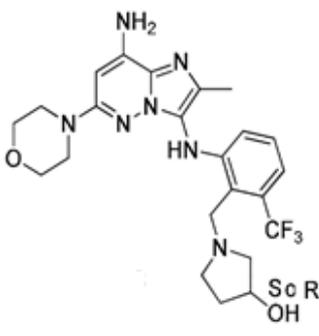
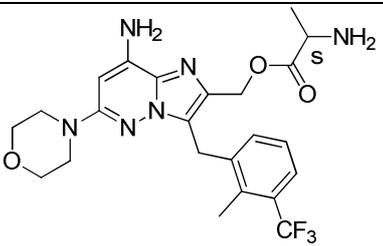
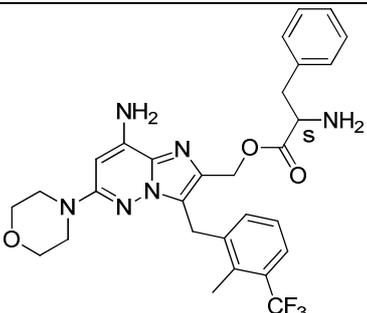
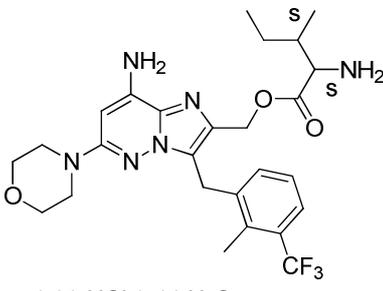
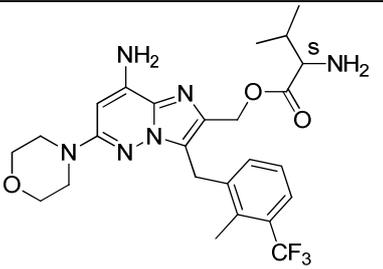
ES 2 761 051 T3

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
60		254	K	2.03	422	Método 1
61		110	K	3.02	464	Método 1
62		201	K	3.59	476	Método 1
63		120 (goma)	K	2.79	442	Método 1
64	 2.02 HCl 2.44 H ₂ O	n.d.	-	1.56	380	Método 1

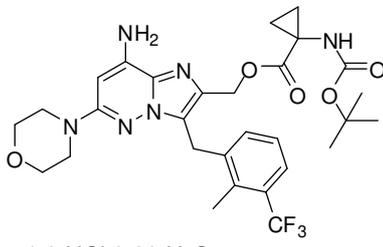
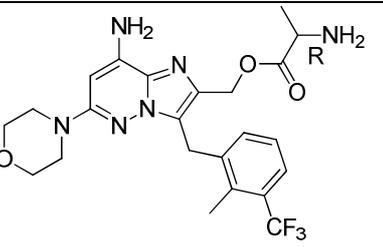
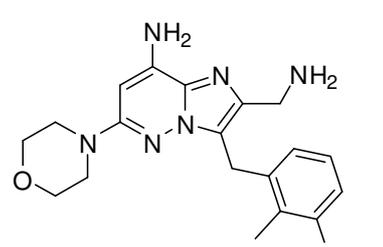
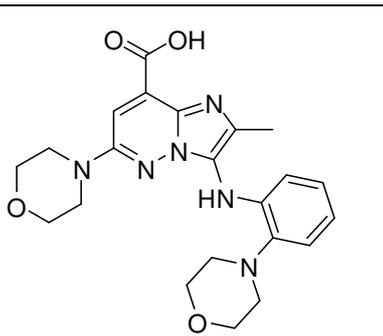
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
65		n.d.	-	2.37	452	Método 1
66		n.d.	-	2.37	452	Método 1
67		237	K	2.58	439	Método 1
68		n.d.	-	2.38	203	Método 1
69		119 (goma)	K	2.71	424	Método 1

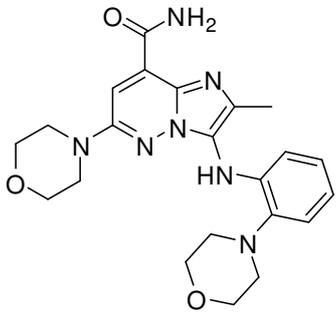
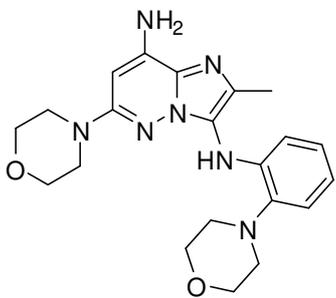
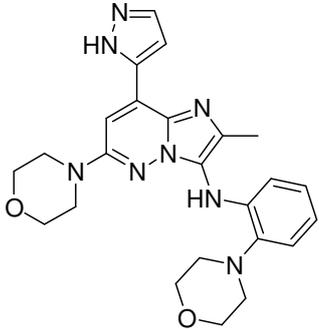
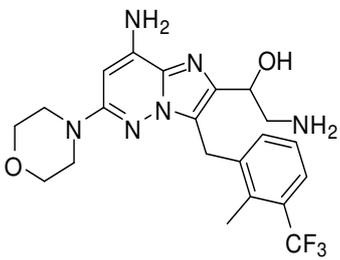
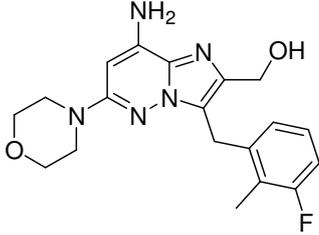
ES 2 761 051 T3

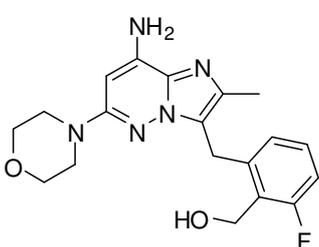
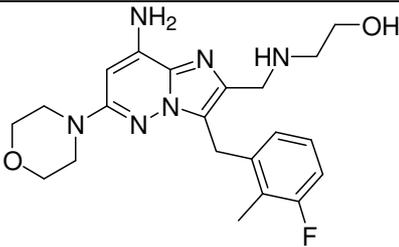
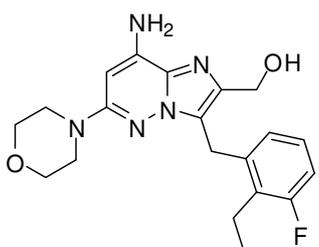
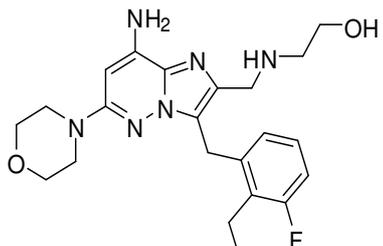
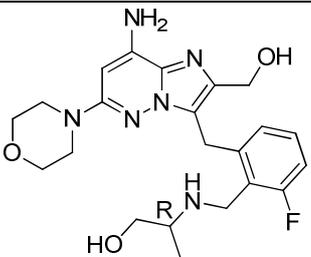
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
71		n.d.	-	2.19	430	Método 1
73		252	DSC	2.58	520	Método 1
74		180	DSC	2.83	492	Método 1
77		134 (goma)	K	2.82	492	Método 1

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
78		132 (goma)	K	2.83	492	Método 1
79	 <p>2.09 HCl 0.84 H₂O</p>	185	K	2.68	493	Método 1
80	 <p>1.91 HCl 0.73 H₂O</p>	174	K	3.08	569	Método 1
81	 <p>1.99 HCl 0.44 H₂O</p>	244	K	3.10	535	Método 1
82		220	K	2.97	521	Método 1

ES 2 761 051 T3

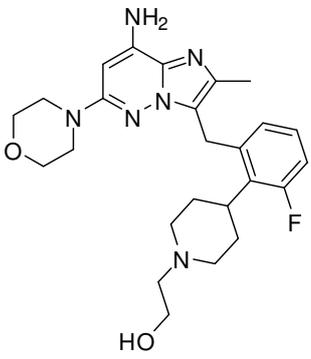
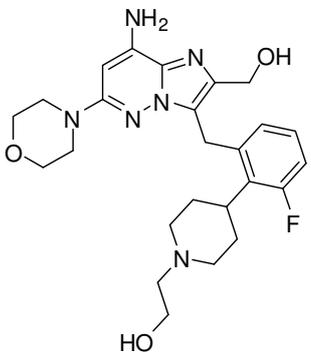
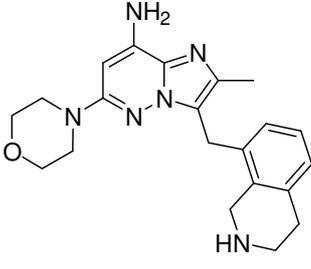
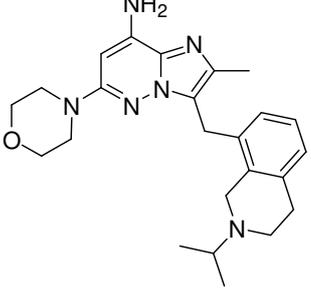
N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
	1.98 HCl 0.26 H ₂ O					
83	 <p>1.9 HCl 0.89 H₂O</p>	216	K	2.81	505	Método 1
84	 <p>1.96 HCl 1.39 H₂O</p>	177	DSC	2.68	493	Método 1
85		191	K	2.42	404(-NH ₃)	Método 1
86	 <p>n.d.</p>	n.d.	-	2.02	439	Método 1

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
87		n.d.	-	2.76	438	Método 1
88		n.d.	-	2.57	410	Método 1
89		n.d.	-	2.80	461	Método 1
91		n.d.	-	2.38	451	Método 1
93		241	DSC	2.45	372	Método 1

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
94		201	DSC	2.20	372	Método 1
97		178	K	2.24	415	Método 1
99	 <p>1.11 HCl 0.03 H₂O</p>	236	K	2.58	386	Método 1
101		148	K	2.31	429	Método 1
102		175.6	DSC	1.84	445	Método 1

ES 2 761 051 T3

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
103		176.1	DSC	2.02	429	Método 1
104		n.d.	-	0.95	491	Método 1
105		249	DSC	2.19	535	Método 1
106		189	DSC	2.12	425	Método 1

N.º Comp.	Estructura del compuesto	P.F. (°C)	Kofler (K) o DSC	TR	[M+H] ⁺	LCMS Método
107		139	DSC	2.13	469	Método 1
108		n.d.	-	1.87	485	Método 1
109		205	DSC	1.44	379	Método 3
110		262 251	DSC DSC	1.51	421	Método 3

Compuesto 14

¹H RMN (DMSO-d₆) : 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.96 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.57-3.66 (m, 4H), 3.11-3.19 (m, 4H), 2.5 (s, 3H-parcialmente oscurecido por pico de disolvente).

5

Compuesto 19

¹H RMN (DMSO-d₆) : 12.54 (s a, 1H), 8.44 (s a, 1H), 7.87 (s a, 1H), 7.52 (d, J=7.8 Hz 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.28 Hz, 1H), 5.09 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.35-

ES 2 761 051 T3

3.31 (m, 4H- parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 2.52 (s, 3H- parcialmente oscurecido por pico de disolvente).

Compuesto 33

5 ¹H RMN (DMSO-d₆) : 7.26 (s, 1H), 7.05 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.30 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.56-3.65 (m, 4H), 3.09-3.17 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Compuesto 15

¹H RMN (DMSO-d₆) : 9.29 (s a, 1H), 8.32 (s a, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 5.22 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.70-3.63 (m, 4H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.45 (s, 3H- parcialmente oscurecido por pico de disolvente).

10 Compuesto 18

¹H RMN (DMSO-d₆) : 12.64 (s a, 1H), 8.29 (s a, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.14-7.29 (m, 3H), 4.44 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.67-3.63 (m., 4H), 3.45-3.3 (m, 4H), 2.45 (s, 3H- parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 1.74 (s, 3H).

Compuesto 35

15 ¹H RMN (DMSO-d₆) : 12.57 (s a, 1H), 8.42 (s a, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 6.34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.41-3.22 (m, 4H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Datos de RO: Disolvente: DMF; temperatura: 20 °C; longitud de onda: 589 nm

Número de compuesto	OR (°)	Concentración (g/ 100 ml)
77	+2.2	0.273
78	-2.78	0.324
79	+11.22	0.365
80	+6.89	0.348
82	+5.69	0.193
84	-3.63	0.358
102	-8.2	0.317
103	-14.55	0.323

Farmacología

Ensayos de unión a enzimas (KINOMEScan®)

20 Se determinaron las afinidades de unión a enzima quinasa de compuestos desvelados en el presente documento usando la tecnología KINOMEScan realizada por DiscoverX Corporation, San Diego, California, EE.UU. (www.kinomescan.com). La Tabla A presenta los valores de Kd obtenidos (nM), siendo la Kd la constante de unión del 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)
1	16596	2.4	513	>30200	23442
2	8128	1.4	178	>30200	23442
3	9550	1.1	105	15488	7943
4	933	3.3	74	1148	>3311
5	617	6	316	10233	2399

ES 2 761 051 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)
6	>30200	5	955	>30200	>30200
7	>3311	15	525	>30200	>10000
8	30200	31	891	14454	525
9	1349	1.4	174	5248	12882
10	>30200	20	12589	>30200	>30200
11	2692	21	955	6918	22387
12	1072	<1.5	69	6166	9333
13	525	0.5	56	3548	9550
14	>9184	1.3	207	>8885	>5689
14a	>30200	1.2	225	>10000	6761
14b	>10000	1.5	253	>8130	>30200
14c	>10000	1.2	194	>30200	5248
14d	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
14e	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
15	1096	7	479	1995	>30200
16	>10000	10	>3311	>3311	>30200
17	16982	3.3	427	15849	14125
18	>30200	2.0	59	>30200	>30200
19	886	1.9	80	1760	1286
20	1698	2.2	85	4786	>10000
21	1585	9	240	617	178
22	1585	1.2	48	>15136	10715
23	20853	3.0	276	23024	20582
24	1110	3.0	147	3361	2487
25	>30200	200	>30200	>30200	1175
26	>30200	331	13804	11749	8511
27	617	2.4	58	479	447
28	2089	2.5	83	5495	21380
29	3388	7	200	12303	>30200
30	1175	2.6	129	4571	2188
31	2291	2.5	71	16982	>10000
32	14791	1.8	355	12023	22387
33	5130	6	171	11357	20292
34	2239	3.0	81	6918	>10000

ES 2 761 051 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)
35	912	2.6	49	2291	4677
36	669	0.9	58	4051	21691
37	575	2.2	214	759	3236
38	4054	4	15	12931	9368
39	2570	1.1	31	8511	4898
40	2041	4	372	3900	20100
41	275	7	12	955	1698
42	347	0.6	5	2291	1445
43	3311	2	47	7762	>30200
44	9333	1.5	105	14791	5370
46	661	3.0	11	741	1230
47	10471	2.5	47	20893	>30200
48	2754	1.7	34	6166	>30200
49	13490	9	331	>30200	>30200
50	537	1.3	33	1259	776
51	10000	2.1	166	10000	11482
52	5754	1.9	40	4786	10715
53	10003	5	73	19628	>30200
54	16218	12	490	>30200	>30200
55	1122	0.9	9	12589	>30200
56	1709	1.2	16	8683	>30200
57	339	0.7	9	891	6310
58	4266	0.4	20	12303	21380
59	6457	0.1	11	3388	>30200
60	7244	0.2	16	9772	>30200
61	>30200	12	1660	>30200	>30200
62	22387	10	35	30200	>30200
63	4169	2.2	42	19953	3162
64	20893	8	34	>30200	16982
65	6607	1.3	138	692	355
66	>30200	138	10965	13490	1380
67	195	0.5	17	324	186
68	2754	1.9	62	234	56
69	5370	15	56	24547	1514

ES 2 761 051 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)
71	16987	6	75	>30200	>30200
73	3236	0.3	28	23988	>30200
74	4898	2.2	31	12589	20893
77	3162	1.4	47	9772	16982
78	3236	1.3	35	8318	12589
79	8710	0.8	120	17378	8913
80	>30200	44	6026	>30200	>30200
81	26915	5	724	>30200	>30200
82	32359	1.3	263	>30200	25119
83	22168	2.1	309	>30200	>28250
84	12023	0.5	48	12589	7943
85	>23016	0.7	75	7476	2681
86	1778	10	117	13183	19498
87	1202	43	219	3631	5888
88	11220	12	69	8318	8710
89	631	22	44	851	85
91	8913	1.1	148	8128	776
93	>30200	2.7	166	3890	1905
94	16596	18	1413	10471	5754
97	11220	1.6	200	3715	912
99	10471	8.3	832	3311	1622
101	5888	6,2	427	724	1585
102	>30200	141	1514	>30200	>30200
103	>30200	74	1000	31623	24547
104	9333	0.7	138	15136	>30200
105	26303	1.2	537	>30200	>30200
106	2754	0.5	372	5012	>30200
107	11749	12	355	8710	11482
108	21380	14	376	13647	18665
109	12756	9	98	2903	22250
110	>30200	513	2375	>30200	>30200

Ensayos celulares:

La actividad celular de inhibidores de PI3K β se determinó cuantificando la fosforilación de Akt en células PC-3. Se midió Akt fosforilada en Ser473 y Thr308 usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD) y anticuerpos primarios específicos de MSD.

ES 2 761 051 T3

5 El día 1, se sembraron células PC3 (ATCC n.º CRL-14351) en placas de PerkinElmer MW96 a 25.000 células por pocillo, en 75 µl de medio de cultivo completo (DMEM (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco) alto en glucosa, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich) que contenía FCS inactivado por calor 10 % (Suero Bovino Fetal) y se incubó a 37 °C, CO₂ 5 % durante 24 horas. El día 2, se añadió compuesto o DMSO (dimetil sulfóxido) (0,3 %) y las células se incubaron adicionalmente durante 60 min a 37 °C, CO₂ 5 % en un volumen total de 100 µl de medio.

El ensayo de fosfoproteína se ejecutó según las instrucciones del proveedor en el Kit de Lisado de Células Completas de Ensayo de Fosfo-Akt (Ser473) (MSD n.º K15100D-3) y el Kit de Lisado de Células Completas de Ensayo de Fosfo-Akt (Thr308) (MSD n.º K151DYD-3) usando el tampón de lisis, bloqueo y lavado proporcionado.

10 Brevemente, al final del periodo de tratamiento celular se retiró el medio por aspiración y se lisaron células adherentes en 50 µl de tampón de lisis helado. Se proporcionan placas de MSD prerrecubiertas con anticuerpos de captura para Fosfo-Akt (Ser473 y Thr308). Después de bloquear, se añadieron lisados de placas de cultivo tisular y se lavaron las placas. Después, se añadió una solución que contenía el anticuerpo de detección (anti Akt total conjugado con un marcador de compuesto electroquimioluminiscente-MSD Sulfo). Las señales se detectaron usando un captador de imágenes MSD SECTOR 6000 y son proporcionales a los títulos de fosfo-Akt.

15 Los datos se procesaron. El porcentaje de inhibición se representó frente a la concentración logarítmica de compuestos de ensayo, y se calculó la curva de concentración logarítmica sigmoidea-efecto de mejor ajuste por análisis de regresión no lineal. A partir de estas curvas de concentración-respuesta, se calcularon los valores de CI₅₀. Se usaron cinco concentraciones para ajuste de curvas.

La Tabla B presenta los valores de CI₅₀ obtenidos (nM):

ES 2 761 051 T3

	Compuesto	Cl ₅₀ pAkt_S47 3 (nM)	Cl ₅₀ pAkt_Thr308 (nM)
	14e	52	41
	1	~34	74
	2	138	186
	3	120	~71
	4	~135	~120
	5	~59	~48
	6	123	~85
	7	269	135
	8	263	204
	9	513	316
	10	501	>513
	11	~158	355
	12	~316	~151
	13	>513	~263
	14c	50	~49
	14b	60	38
	14a	~46	38
	14d	67	29
	14	~63	~38
	15	~91	~43
	16	123	155
	17	81	~50
	18	33	11
	19	28	26
	20	33	~25
	21	148	50
	22	>513	>513
	23	64	49
	24	43	37
	25	447	>513
	26	>513	~309
	27	42	14

	Compuesto	Cl ₅₀ pAkt_S47 3 (nM)	Cl ₅₀ pAkt_Thr308 (nM)
	28	~407	380
	29	>513	~513
	30	59	~42
	31	46	22
	32	87	35
	33	12	17
	34	~56	~32
	35	12	8
	36	~331	195
	37	11	20
	38	18	10
	39	34	~43
	40	105	60
	41	~37	22
	42	>513	>513
	43	~339	170
	44	34	~11
	46	174	17
	47	59	44
	48	98	55
	49	45	~21
	50	60	38
	51	145	~81
	52	44	33
	53	~176	~87
	54	200	98
	55	10	7
	56	~7	~5
	57	34	26
	58	21	17
	59	85	~60
	60	219	~148

ES 2 761 051 T3

	Compuesto	Cl ₅₀ pAkt_S47 3 (nM)	Cl ₅₀ pAkt_Thr308 (nM)
	61	105	151
	62	110	~74
	63	138	96
	64	166	112
	65	79	43
	66	>513	~513
	67	23	74
	68	~23	69
	69	186	151
	71	246	107
	73	89	~72
	74	30	26
	77	58	25
	78	51	26
	79	27	45
	80	209	~195
	81	>513	282
	82	380	~123
	83	159	81
	84	141	98
	85	115	86
	86	>513	>513
	87	257	~224
	88		120
	89	115	83
	91	>513	>513
	93	174	120
	94	>513	417
	97	79	40
	99	257	200
	101	>513	>513
	102	>513	>513

	Compuesto	Cl ₅₀ pAkt_S47 3 (nM)	Cl ₅₀ pAkt_Thr308 (nM)
	103	>423	>382
	104	78	29
	105		85
	106	174	129
	107	158	115
	108	>513	>513
	109	136	82
	110	324	222

Ejemplos de composiciones

“Principio activo” (p.a.) tal como se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido, una sal de 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 5-1000 mg

Alcohol estearílico 3 g

Lanolina 5 g

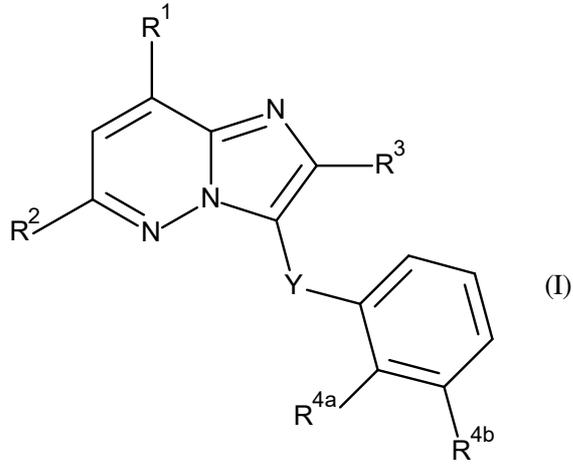
Vaselina 15 g

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.

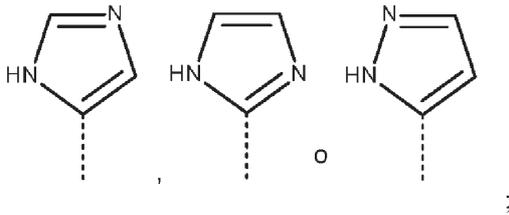
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

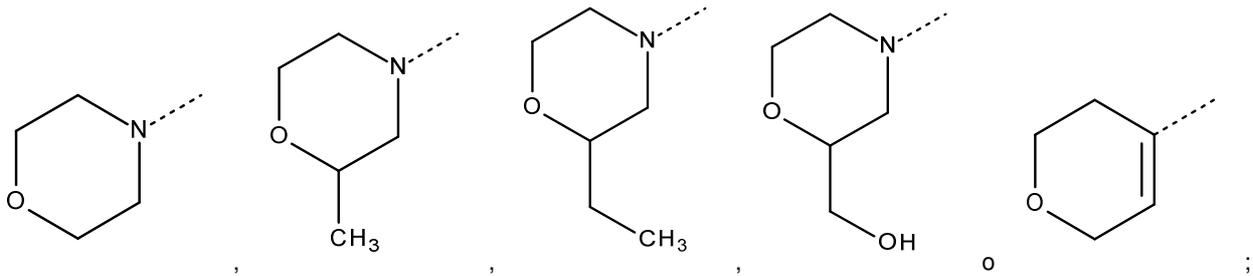


un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

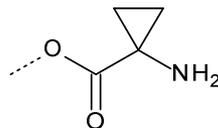
5 R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² representa



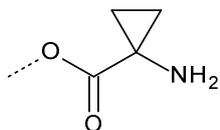
10 R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquilo C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquilo C₁₋₄-OH, -(C=O)-NH-alquilo C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo



C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄-Ar,

y -NH-alquilo C₁₋₄-OH;

R^q representa halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-



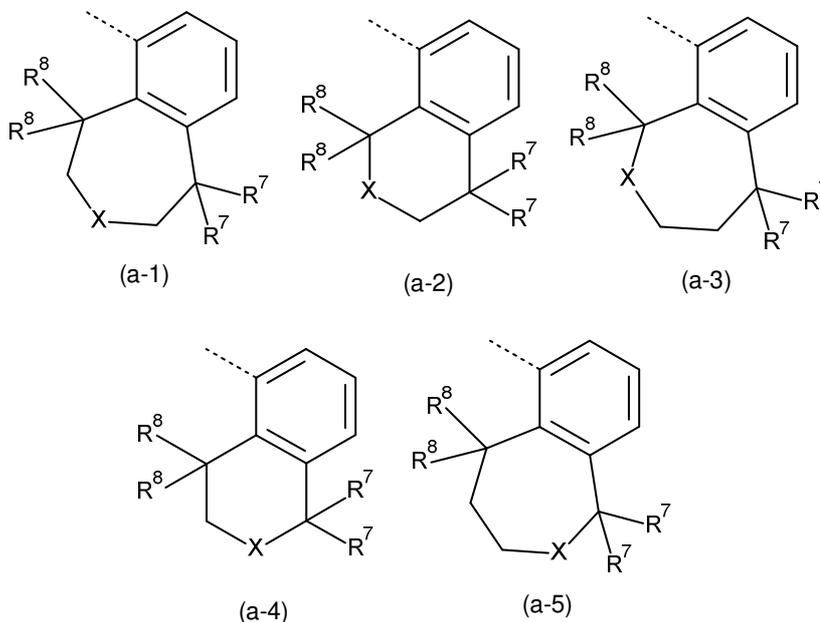
alquil C₁₋₄-Ar, o -NH-alquil C₁₋₄-OH;

Y representa -CH₂- o -NH-;

- 5 R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre el 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):



10 ;

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

ambos sustituyentes R⁷ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor 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;

- 15 ambos sustituyentes R⁸ son iguales y se seleccionan entre el 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;

- 20 Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con hidroxí;

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

25

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 entre 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;

p representa 1 o 2;

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

5 **2.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el 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;

10 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- u -O-;

ambos sustituyentes R⁷ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

ambos sustituyentes R⁸ son iguales y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

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

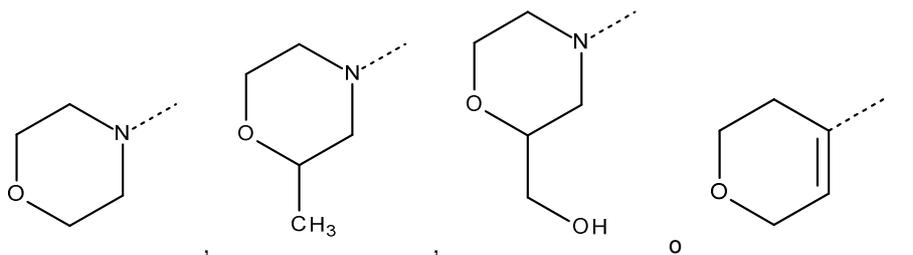
15 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un -OH;

20 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;

el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un S(=O)₂.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

25 R² representa



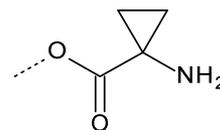
R³ representa alquilo C₁₋₄; -CH(OH)-CH₂-R^q; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-

30 alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar, alquil C₁₋₄-OH;

R^q representa -NH₂;

R^{4a} representa alquilo C₁₋₄, Het^a o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el 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;



y -NH-

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

X representa -NH-;

ambos sustituyentes R⁷ son hidrógeno;

5 ambos sustituyentes R⁸ son hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un -OH;

Ar representa fenilo;

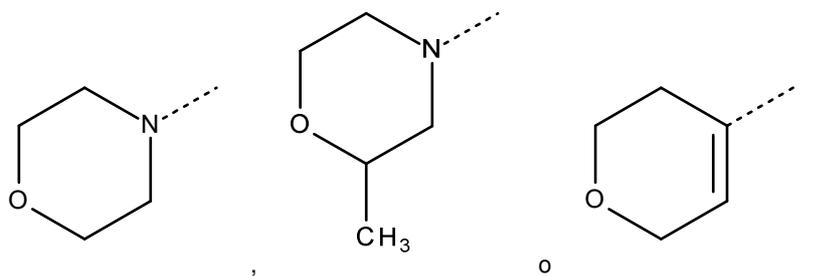
10 cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S(=O)_p y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, 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;

15 el Anillo B representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene un S(=O)_p;

p representa 2.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R² representa



20 R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃ y -NH-alquil C₁₋₄-OH;

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

R^{4b} representa 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 fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2);

25 X representa -NH-;

ambos sustituyentes R⁷ son hidrógeno;

ambos sustituyentes R⁸ son hidrógeno;

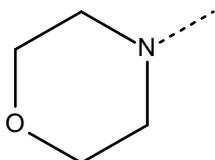
cada Het^a representa independientemente un heterociclilo saturado de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente entre O, S(=O)_p y N;

30 p representa 2.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ representa -NH₂;

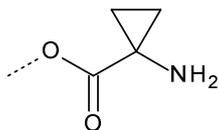
R² representa



;

e Y representa -CH₂-.

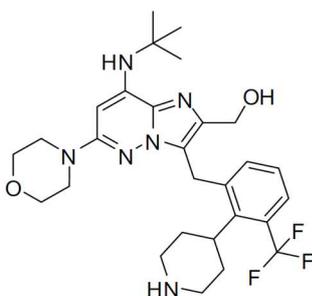
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y representa -CH₂-.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ representa -C(=O)OH, -C(=O)NH₂ o -NH₂.
- 5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{4a} representa alquilo C₁₋₄;
- R^{4b} representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NH-(SO₂)-alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -NH-alquil C₁₋₄-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-alquil C₁₋₄-OH, -(C=O)-NH-alquil C₁₋₄-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄, -O-(C=O)-



CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar,

y -NH-alquil C₁₋₄-OH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y representa -NH-.
- 15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



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

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 20 13. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.
14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre el cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades de riñón, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.
- 25 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde la enfermedad o afección es cáncer.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde la enfermedad o afección es cáncer de próstata.