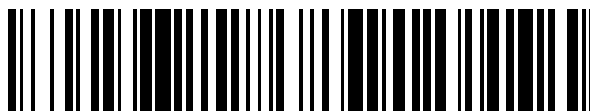


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 031**

51 Int. Cl.:

C07D 241/42	(2006.01)	C07D 407/14	(2006.01)
C07D 241/44	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 407/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/GB2012/052673**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061081**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12794746 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 2776408**

54 Título: **Benzopirazinas anticancerígenas a través de la inhibición de las fgfr quinasas**

30 Prioridad:

28.10.2011 GB 201118654
28.10.2011 US 201161552873 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WOODHEAD, STEVEN JOHN;
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM;
BERDINI, VALERIO;
SAXTY, GORDON;
BESONG, GILBERT, EBAI;
MEERPOEL, LIEVEN;
QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES y
PONCELET, VIRGINIE SOPHIE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 765 031 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

Benzopirazinas anticancerígenas a través de la inhibición de las fgfr quinasas

5 Campo de la invención

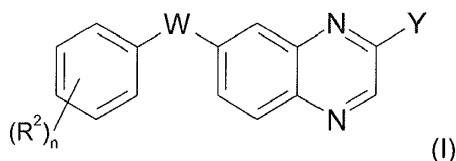
La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de quinoxalina, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para la preparación de dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

10

Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):

15



20

que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde W es $-N(R^3)-$ o $-C(R^{3a}R^{3b})-$;

25

cada R^2 es independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi C_{1-4} alquilo, hidroxi C_{1-4} alcoxi, halo C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alcoxi, hidroxihalo C_{1-4} alquilo, hidroxihalo C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo en donde cada C_{1-4} alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihalo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, R^{13} , C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , C_{1-4} alquilo sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alcoxi sustituido con R^{13} , C_{1-4} alcoxi sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-NR^7R^8$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, C_{1-4} alcoxi sustituido con $-NR^7R^8$, C_{1-4} alcoxi sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden tomarse juntos para formar un radical de fórmula:

30

- $O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;
- $X-CH=CH-$; o
- $X-CH=N-$; en donde R^{17} representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

35

Y representa $-CR^{18}=N-OR^{19}$ o $-E-D$;

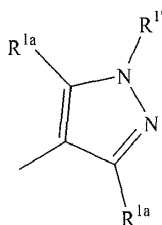
40

E representa un enlace, $-(CR^{22}R^{23})_n-$, C_{2-4} alquenoililo opcionalmente sustituido con R^{22} , C_{2-4} alquinodililo opcionalmente sustituido con R^{22} , $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-O-$, $-S(O)_m-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-S(O)_m-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ o $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$;

45

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ; siempre que cuando Y representa $-E-D$, y E representa un enlace, entonces D no representa

50



55

en donde R^1 representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, hidroxi C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, hidroxihalo C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-4} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo en donde cada C_{1-6} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^4R^5$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , C_{1-6} alquilo sustituido con R^6 , C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxi C_{1-6} alquilo sustituido con R^6 , C_{1-6} alquilo sustituido con $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6} alquilo sustituido con $-P(=O)(OC_{1-6}alquil)_2$; y cada R^{1a} es independientemente seleccionado de

65

hidrógeno, C₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con amino o mono- o di(C₁₋₄alquil)amino o -NH(C₃₋₈cicloalquil), cianoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más átomos de fluro;

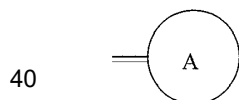
5 R¹ representa hidrógeno, halo, ciano, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₂₋₄alqueno, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₄alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-C₁₋₆alquil-NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxilC₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquil)₂;

15 R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₂₋₆alqueno, hidroxilC₂₋₆alquino, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-O-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₂₋₆alquino sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, C₂₋₆alqueno sustituido con R⁹, C₂₋₆alquino sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alqueno sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquino sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquil)₂;

30 R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo; siempre que si R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, entonces R^{3b} representa hidrógeno; o

35 R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O, para formar =NR¹⁰, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-C₀₋₄alquilo sustituido con

R^{3c}, o para formar



45 en donde el anillo A es un heterociclo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heteroátomo no está posicionado en la posición alfa del doble enlace, en donde el anillo A es opcionalmente sustituido con ciano, C₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo, H₂N-C₁₋₄alquilo, (C₁₋₄alquil)NH-C₁₋₄alquilo, (C₁₋₄alquil)₂N-C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquil)NH-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄alquilo), -C(=O)-N(C₁₋₄alquil)₂;

50 R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-C₁₋₆alquilo o -CH(OH)-C₁₋₆alquilo;

55 R³ representa hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₂₋₆alqueno, hidroxilC₂₋₆alquino, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-O-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₂₋₆alquino sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, C₂₋₆alqueno sustituido con R⁹, C₂₋₆alquino sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alqueno sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquino sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquil)₂;

5 R^4 y R^5 cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{14R^{15}}$, hidroxil C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, hidroxihalo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo en donde cada C_{1-6} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, $-C(=O)-NR^{14R^{15}}$, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ alquilo, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, R^{13} o C_{1-6} alquilo sustituido con R^{13} ;

10 R^6 representa C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente siendo sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de ciano, C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, hidroxilo, carboxil, hidroxil C_{1-6} alquilo, halógeno, halo C_{1-6} alquilo, hidroxihalo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil-O-C(=O)-, $-NR^{14R^{15}}$, $-C(=O)-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^{14R^{15}}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$;

20 R^7 y R^8 cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, hidroxil C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, hidroxihalo C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo;

25 R^9 representa C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de =O, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, carboxil, hidroxil C_{1-4} alquilo, ciano, ciano C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquil-O-C(=O)-, C_{1-4} alquilo sustituido con C_{1-4} alquil-O-C(=O)-, C_{1-4} alquil-C(=O)-, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo en donde cada C_{1-4} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, halo C_{1-4} alquilo, hidroxihalo C_{1-4} alquilo, $-NR^{14R^{15}}$, $-C(=O)-NR^{14R^{15}}$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-NR^{14R^{15}}$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^{14R^{15}}$, C_{1-4} alcoxi, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2$ -halo C_{1-4} alquilo, $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenil C_{1-6} alquilo en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con R^{16} , un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con R^{16} ;

35 o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden ser tomados juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente hidrógeno, carboxilo, C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^{14R^{15}}$, halo C_{1-6} alquilo, hidroxil C_{1-6} alquilo, hidroxihalo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo en donde cada C_{1-6} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , C_{1-6} alquilo sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo, $-C(=O)$ -hidroxil C_{1-6} alquilo, $-C(=O)$ -halo C_{1-6} alquil, $-C(=O)$ -hidroxihalo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con carboxilo, o C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14R^{15}}$;

45 R^{12} representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con C_{1-4} alcoxi;

50 R^{13} representa C_{3-8} cicloalquilo o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho C_{3-8} cicloalquilo o heterociclilo monocíclico es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, =O, ciano, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcoxi, o $-NR^{14R^{15}}$;

55 R^{14} y R^{15} cada uno representa independientemente hidrógeno, o halo C_{1-4} alquilo, o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, amino o mono-o di(C_{1-4} alquil)amino;

R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, $-NR^{14R^{15}}$ o $-C(=O)NR^{14R^{15}}$;

R^{18} representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{1-4} alquilo sustituido con C_{3-8} cicloalquilo;

60 R^{19} representa hidrógeno; C_{1-6} alquilo; C_{3-8} cicloalquilo; C_{1-6} alquilo sustituido con $-OR^{20}$; $-(CH_2)_r-CN$; $-(CH_2)_r-CONR^{20R^{21}}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20R^{21}}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}COR^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}(CH_2)_s-SO_2R^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NH-SO_2-NR^{20R^{21}}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}CO_2R^{21}$; $-(CH_2)_r-SO_2NR^{20R^{21}}$; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heterociclo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, ciano o amino; en donde dicho C_{1-6} alquilo y C_{3-8} cicloalquilo, puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{20} ;

R²⁰ y R²¹ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, -(CH₂)_n-O-C₁₋₆alquilo, o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno R²⁰ y R²¹ pueden tomarse juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R²² y R²³ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, o hidroxilC₁₋₆alquilo;
 m representa independientemente un número entero igual a 0, 1 o 2;
 n representa independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;
 s representa independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;
 r independientemente representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;
 r1 independientemente representa un número entero igual a 2, 3 o 4;

siempre que cuando R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O, n=0, Y representa -E-D, y E representa un enlace, entonces D no representa fenilo no sustituido;

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

WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 201 1/026579, WO 201 1/028947, WO2007/003419, WO 00/42026 y WO201 1/135376 describen cada uno una serie de derivados de heterociclilo.

WO 2008/138878 describe derivados de pirido [2,3-b] pirazina, su preparación y uso como medicamentos.

Descripción detallada de la invención

A menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) en todas las secciones de este documento (incluidos los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas, subgrupos, preferencias, modalidades y ejemplos como se definen en la presente descripción.

El prefijo "C_{x-y}" (donde x y y son enteros), como se usa en la presente, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Así, un grupo C₁₋₆alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo C₃₋₆cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo C₁₋₄alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término 'halo' o 'halógeno' como se usa en la presente se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término 'C₁₋₄alquilo', o 'C₁₋₆alquilo' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término 'C₂₋₄alqueno' o 'C₂₋₆alqueno' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono carbono.

El término 'C₂₋₄alqueno' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo bivalente lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono carbono.

El término 'C₂₋₄alquino' o 'C₂₋₆alquino' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono carbono.

El término 'C₁₋₄alcoxi' o 'C₁₋₆alcoxi' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-C₁₋₄alquilo o un grupo -O-C₁₋₆alquilo en donde C₁₋₄alquilo y C₁₋₆alquilo son como se definen en la presente. Ejemplos de esos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, y similares.

El término 'C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo' o 'C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo C₁₋₄alquil-O-C₁₋₄alquilo o un grupo C₁₋₆alquil-O-C₁₋₆alquilo en donde C₁₋₄alquilo y C₁₋₆alquilo son como se definen en la presente. Ejemplos de esos grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo, y similares.

El término 'C₃₋₈cicloalquilo' como se usa en la presente se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de esos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

El término 'C₃₋₈cicloalqueno' como se usa en la presente se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un doble enlace carbono-carbono.

5 El término 'hidroxiC₁₋₄alquilo' o 'hidroxiC₁₋₆alquilo' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo C₁₋₄alquilo o C₁₋₆alquilo como se define en la presente en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. Los términos 'hidroxiC₁₋₄alquilo' o 'hidroxiC₁₋₆alquilo' por lo tanto incluyen monohidroxiC₁₋₄alquilo, monohidroxiC₁₋₆alquilo y además polihidroxiC₁₋₄alquilo y polihidroxiC₁₋₆alquilo. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxiC₁₋₄alquilo o hidroxiC₁₋₆alquilo puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de esos grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

15 El término 'haloC₁₋₄alquilo' o 'haloC₁₋₆alquilo' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo C₁₋₄alquilo o C₁₋₆alquilo como se define en la presente en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'haloC₁₋₄alquilo' o 'haloC₁₋₆alquilo' incluye por lo tanto monohaloC₁₋₄alquilo, monohaloC₁₋₆alquilo y además polihaloC₁₋₄alquilo y polihaloC₁₋₆alquilo. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un halógeno, por lo que el haloC₁₋₄alquilo o haloC₁₋₆alquilo puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de esos grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

20 El término 'hidroxihaloC₁₋₄alquilo' o 'hidroxihaloC₁₋₆alquilo' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo C₁₋₄alquilo o C₁₋₆alquilo como se define en la presente en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'hidroxihaloC₁₋₄alquilo' o 'hidroxihaloC₁₋₆alquilo' por lo tanto se refiere a un grupo C₁₋₄alquilo o C₁₋₆alquilo en donde uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno.

25 El término 'hidroxiC₁₋₄alcoxi' o 'hidroxiC₁₋₆alcoxi' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-C₁₋₄alquilo o un grupo -O-C₁₋₆alquilo en donde el grupo C₁₋₄alquilo y C₁₋₆alquilo es como se definen anteriormente y uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo C₁₋₄alquilo o C₁₋₆alquilo se reemplaza con un grupo hidroxilo. El término 'hidroxiC₁₋₄alcoxi' o 'hidroxiC₁₋₆alcoxi' incluye por lo tanto monohidroxiC₁₋₄alcoxi, monohidroxiC₁₋₆alcoxi y además polihidroxiC₁₋₄alcoxi y polihidroxiC₁₋₆alcoxi. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo hidroxilo por lo que el hidroxiC₁₋₄alcoxi o hidroxiC₁₋₆alcoxi puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de esos grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

35 El término 'haloC₁₋₄alcoxi' o 'haloC₁₋₆alcoxi' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-C₁₋₄alquilo o un grupo -O-C₁₋₆alquilo como se define en la presente en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Los términos 'haloC₁₋₄alcoxi' o 'haloC₁₋₆alcoxi' incluye por lo tanto monohaloC₁₋₄alcoxi, monohaloC₁₋₆alcoxi y además polihaloC₁₋₄alcoxi y polihaloC₁₋₆alcoxi. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un halógeno, por lo que el haloC₁₋₄alcoxi o haloC₁₋₆alcoxi puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de esos grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

40 El término 'hidroxihaloC₁₋₄alcoxi' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-C₁₋₄alquilo en donde el grupo C₁₋₄alquilo es como se define en la presente y en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'hidroxihaloC₁₋₄alcoxi' por lo tanto se refiere a un grupo -O-C₁₋₄alquilo en donde uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno.

45 El término 'haloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo' como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo C₁₋₄alquil-O-C₁₋₄alquilo en donde C₁₋₄alquilo es como se define en la presente y en donde en uno o ambos grupos C₁₋₄alquilo uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'haloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo' por lo tanto se refiere a un grupo C₁₋₄alquil-O-C₁₋₄alquilo en donde en uno o ambos grupos C₁₋₄alquilo uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno y en donde C₁₋₄alquilo es como se define en la presente. Preferentemente, en uno de los grupos C₁₋₄alquilo uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Preferentemente, haloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo significa C₁₋₄alquilo sustituido con haloC₁₋₄alcoxi.

50 El término 'hidroxihaloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo' como se usa en la presente se refiere a un grupo C₁₋₄alquil-O-C₁₋₄alquilo en donde C₁₋₄alquilo es como se define en la presente y en donde en uno o ambos de los grupos C₁₋₄alquilo uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Los términos 'hidroxihaloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo' por lo tanto se refieren a un grupo C₁₋₄alquil-O-C₁₋₄alquilo en donde en uno o ambos grupos C₁₋₄alquilo uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno y en donde C₁₋₄alquilo es como se define en la presente.

55 El término 'hidroxiC₂₋₆alqueno' como se usa en la presente se refiere a un grupo C₂₋₆alqueno en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y en donde C₂₋₆alqueno es como se define en la presente.

El término 'hidroxiC₂₋₆alquinilo' como se usa en la presente se refiere a un grupo C₂₋₆alquinilo en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo y en donde C₂₋₆alquinilo es como se define en la presente.

5 El término fenilC₁₋₆alquilo como se usa en la presente se refiere a un grupo C₁₋₆alquilo como se define en la presente que es sustituido con un grupo fenilo.

El término cianoC₁₋₄alquilo o cianoC₁₋₆alquilo como se usa en la presente se refiere a un grupo C₁₋₄alquilo o C₁₋₆alquilo como se define en la presente que es sustituido con un grupo ciano.

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

25 Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros del anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros del anillo. El término "heteroarilo" se usa en la presente para denotar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca los sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos no son aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido al anillo aromático, o por un anillo no aromático.

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

40 Ejemplos de los grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, entre otros, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazán, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

45 Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero sin limitarse a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

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

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

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluye, pero sin limitarse a imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

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

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

Ejemplos de los grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen, grupos tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihidrobenztiena, dihidrobenzofuran, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran, tetrahidrotriazolopirazina (por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), indolina e indano.

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

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

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

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

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

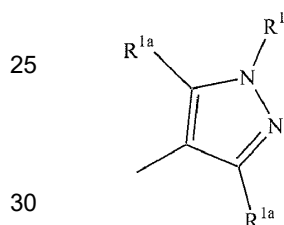
Particular ejemplos incluye morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinil y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, piran (2H-piran o 4H-piran), dihidrotiofeno, dihidropiran, dihydrofurano, dihidrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropiran (por ejemplo 4-tetrahydro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquilo piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclico no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquilo piperazinas.

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tal como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tal como una isotiazolidina 1,1-dióxido, [1,2]tiazinanano 1,1-dióxido o [1,2]tiazepano 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos.

- Los ejemplos particulares de grupos heterociclilo no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinil y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquilo piperazinas tal como N-metil piperazina.
- Los grupos heterociclilo pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos o sistemas de anillos puenteados tal como los análogos oxa- y aza de bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y puenteados, vea *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.
- Los grupos heterociclilo pueden estar cada uno no sustituido o sustituido por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, grupos heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterociclilo es monocíclico o bicíclico, típicamente no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.
- El término "carbociclilo" como se usa en la presente, a menos que el contexto indique lo contrario, incluirá sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupo carbociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos de carbociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, esos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros del anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros del anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros del anillo, más usualmente 3 a 7, y preferentemente 5, 6 o 7 miembros del anillo, más preferentemente 5 o 6 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros anulares, y más generalmente 9 o 10 miembros del anillo. Cuando se hace referencia en la presente descripción a grupos carbociclilo, el anillo de carbociclilo, a menos que el contexto indique lo contrario, puede estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se describe en la presente.
- El término carbociclilo comprende arilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquenilo.
- El término arilo como se usa en la presente se refiere a grupos aromáticos de carbociclilo que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.
- Siempre que se use aquí antes o en lo adelante que los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de una lista de numerosas definiciones, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles. Siempre que se use aquí antes o en lo adelante que un sustituyente particular se sustituye adicionalmente con dos o más grupos, tal como por ejemplo hidroxihaloC₁₋₄alquilo, hidroxihaloC₁₋₄alcoxi, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles.
- En una modalidad, Y representa -CR¹⁸=N-OR¹⁹. En particular en donde R¹⁸ y R¹⁹ representan C₁₋₆alquilo; en particular R¹⁸ es -CH₃ y R¹⁹ es -CH₃ o -C(CH₃)₃.
- En una modalidad, Y representa -E-D en donde E representa un enlace.
- En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en el anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R¹.
- En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular uno aromático de 5 a 12 miembros del anillo o un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular uno aromático de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12 (por ejemplo 5 a 10) miembros del anillo, en donde dicho carbociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- En una modalidad, Y representa fenilo o naftilo, en donde el fenilo o naftilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

- 5 En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el grupo heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 10 En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 15 En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 20 En una modalidad, Y representa un heterociclilo aromático monocíclico de 5 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 25 En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico de 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde said heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 30 En una modalidad, Y representa un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 35 En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 40 En una modalidad, Y representa un heterociclilo aromático monocíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.
- 45 En una modalidad, E representa un enlace, C₂₋₄alquenodiilo opcionalmente sustituido con R²², -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -O-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- o -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.
- 50 En una modalidad, E representa un enlace, C₂₋₄alquenodiilo, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- o -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.
- 55 En una modalidad, E representa un enlace, C₂₋₄alquenodiilo, -CO-(CR²²R²³)_s-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- o -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.
- 60 En una modalidad, E representa un enlace.
- En una modalidad, Y representa -E-D, en donde E es otro que un enlace.
- En una modalidad, Y representa -E-D, en donde E es otro que un enlace y D representa cualquiera de los siguientes:
- un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
 - fenilo o naftilo, en donde el fenilo o naftilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;

- un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
- 5 - un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
- un heterociclilo monocíclico de 5 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
- 10 - un heterociclilo aromático monocíclico de 5 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el grupo heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
- un heterociclilo monocíclico de 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
- 15 - un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
- un heterociclilo bicíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;
- 20 - un heterociclilo aromático bicíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹;



35 en donde R¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₄alqueno, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₄alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxilC₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquil)₂; y cada R^{1a} es independientemente seleccionado de hidrógeno, C₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con amino o mono- o di(C₁₋₄alquil)amino o -NH(C₃-cicloalquilo), cianoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más átomos de fluro;



55 en donde R¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₄alqueno, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxilC₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquilo)₂.

60 En una modalidad, D es distinto de fenilo. En una modalidad, D representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, el heterociclilo es otro distinto de pirazol-4-il, en donde el heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹.

65 En una modalidad, D es distinto de pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolpiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolil, pirimidinil, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están

- opcionalmente sustituidos. Dichos sustituyentes opcionales pueden representar halo, ciano, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-C₁₋₆alquil-NR⁴R⁵, R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶.
- 5 En una modalidad, D es distinto de pirazolilo y fenilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinil, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos.
- 10 En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es distinto de pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos.
- 15 En una modalidad, D representa piperidinilo, piridinilo (por ejemplo piridin-3-ilo o piridina-4-ilo), fenilo, pirrolilo (por ejemplo pirrol-2-il o pirrol-3-il), imidazolilo (por ejemplo imidazol-1-il, imidazol-2-ilo o imidazol-4-il), triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazol-4-il o 1,2,4-triazol-1-ilo), pirrolopiridinilo (por ejemplo pirrolo[2,3-b]piridinilo), benzodioxolilo (por ejemplo 1,3-benzodioxolilo), indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-5-ilo), pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo 1,3,4-oxadiazolilo), los anillos están opcionalmente sustituidos. Dichos sustituyentes opcionales pueden representar halo, ciano, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-C₁₋₆alquil-NR⁴R⁵, R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶.
- 20
- 25 En una modalidad, los sustituyentes opcionales pueden representar halo (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, C₁₋₆alquilo (por ejemplo metilo), C₁₋₆alcoxi (por ejemplo metoxi), -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo (por ejemplo -CO₂C(CH₃)₃), hidroxilC₁₋₆alquilo (por ejemplo -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), -NR⁴R⁵ (por ejemplo -NH₂, -NHCH₃, -NHCO-morfolinilo o -NHCO₂C(CH₃)₃), C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂-O-C(=O)CH₃, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵ (por ejemplo -CH₂NH₂), -C(=O)-NR⁴R⁵ (por ejemplo -C(=O)-NH-CH₂CH₂NH₂, -C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂NH₂, -C(=O)-NHCH₃ o -C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂OH), -C(=O)-R⁶ (por ejemplo donde R⁶ es heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N o O por ejemplo R¹ es -C(=O)-morfolinilo), R⁶ (por ejemplo heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N o O tal como morfolinilo, N-metilpiperazinilo o piperazinilo), o C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ (por ejemplo heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N o O tal como -CH₂CH₂-morfolinilo).
- 30
- 35 En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es distinto de pirazolilo o fenilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, los anillos están opcionalmente sustituidos.
- 40 En una modalidad, E es un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo o 3-pirazolilo, todos pueden ser opcionalmente sustituidos.
- 45 En una modalidad, E es un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 50 En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es 1-pirazolilo o 2-pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 55 En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es pirazolilo opcionalmente sustituido.
- En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es opcionalmente sustituido pirazol-4-ilo.
- En una modalidad, W es -N(R³)-.
- En una modalidad, W es -C(R^{3a}R^{3b})-.
- 60 En una modalidad R¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₄alqueno, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₄alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alquil-, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, -C(=O)R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxilC₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquilo)₂.
- 65

- 5 En una modalidad R¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₄alqueno, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, R⁶, -C(=O)R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxilC₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, o C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃.
- 10 En una modalidad R¹ representa halo, ciano, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-C₁₋₆alquil-NR⁴R⁵, R⁶, -C(=O)R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶.
- En una modalidad R¹ representa hidrógeno.
- En una modalidad R¹ representa C₁₋₆alquilo. En una modalidad R¹ representa metilo.
- 15 En una modalidad cada R² es independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alqueno, C₁₋₄alcoxi, hidroxilC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alcoxi, haloC₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, R¹³, C₁₋₄alcoxi sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alquilo sustituido con NR⁷R⁸, C₁₋₄alcoxi sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden ser tomados juntos para formar un radical de fórmula -O-(C(R¹⁷)₂)_p-O- en donde R¹⁷ representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2.
- 20 En una modalidad cada R² es independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alqueno, C₁₋₄alcoxi, hidroxilC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alcoxi, haloC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, R¹³, C₁₋₄alcoxi sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alquilo sustituido con NR⁷R⁸, C₁₋₄alcoxi sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ o -C(=O)-NR⁷R⁸.
- 25 En una modalidad uno o más R² representa C₁₋₄alcoxi, por ejemplo, CH₃O-.
- En una modalidad uno o más R² representa C₁₋₄alcoxi o halógeno, por ejemplo, CH₃O- o fluoro o cloro.
- 30 En una modalidad n es igual a 0. En una modalidad n es igual a 1. En una modalidad n es igual a 2. En una modalidad n es igual a 3. En una modalidad n es igual a 4.
- En una modalidad, n es igual a 2, 3 o 4.
- 35 En una modalidad n es igual a 2 y un R² está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5.
- En una modalidad n es igual a 2 y un R² está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5 y cada R² representa C₁₋₄alcoxi, por ejemplo, cada R² representa CH₃O-.
- 40 En una modalidad n es igual a 3 y one R² está presente en la posición 2, un R² está presente en la posición 3 y un R² está presente en la posición 5.
- 45 En una modalidad n es igual a 3 y un R² está presente en la posición 3 y representa C₁₋₄alcoxi, por ejemplo, CH₃O-; un R² está presente en la posición 5 y representa C₁₋₄alcoxi, por ejemplo, CH₃O-; un R² está presente en la posición 2 y representa halógeno, por ejemplo, fluoro.
- 50 En una modalidad n es igual a 4 y one R² está presente en la posición 2, un R² está presente en la posición 3, un R² está presente en la posición 5 y un R² está presente en la posición 6.
- 55 En una modalidad, R³ representa C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, hidroxilC₂₋₆alquino, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo substituted) con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₂₋₆alqueno sustituido con R⁹, C₂₋₆alquino sustituido con R⁹, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, R¹³, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-C(=O)- o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquilo)₂.
- 65

En una modalidad. R³ representa C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, R¹³ o C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-C(=O)-.

En una modalidad R³ representa C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, hidroxilC₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos átomos halo y -NR¹⁰R¹¹. C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ y sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₂₋₆alquenilo sustituido con R⁹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, R¹³, o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquilo)₂-.

En una modalidad, R³ representa C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁵-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo o R¹³.

En una modalidad R³ representa C₂₋₆alquinilo, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, o C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹.

En una modalidad R³ representa hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, o C₂₋₆alquinilo.

En una modalidad R³ representa C₂₋₆alquenilo. R³ puede representar -CH₂-CH=CH₂.

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

En una modalidad R³ representa C₂₋₆alquinilo (por ejemplo -CH₂-C≡C-) sustituido con R⁹.

R⁹ puede representar un heterociclo monocíclico aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo. El heterocicilo puede ser no sustituido o sustituido, por ejemplo, sustituido con un sustituyente C₁₋₄alcoxi, por ejemplo -OCH₃. En una modalidad R³ puede representar -CH₂-C≡C- (2-pirimidinilo) o -CH₂-C≡C- (3-metoxi-piridin-2-ilo). En una modalidad R³ representa hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, o C₂₋₆alquinilo.

En una modalidad R³ representa hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, o C₂₋₆alquinilo.

En una modalidad R³ representa hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₂₋₆alquinilo.

En una modalidad cuando R³ representa C₁₋₆alquilo (por ejemplo, C₁₋₄alquilo) sustituido con R⁹. R⁹ representa un heterocicilo monocíclico de 5 o 6 miembros aromático o saturado opcionalmente sustituido.

5 En una modalidad cuando R³ representa C₁₋₆alquilo (por ejemplo, C₁₋₄alquil) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa un heterocicilo monocíclico de 6 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo. The heterocicilo puede ser no sustituido o sustituido, por ejemplo, sustituido con C₁₋₄alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ (por ejemplo -NH₂), por ejemplo -CH₂NH₂

10 En una modalidad cuando R³ representa C₁₋₆alquilo (por ejemplo, C₁₋₄alquilo) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa heterocicilo monocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, u O, por ejemplo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo. En una modalidad R³ representa -CH₂CH₂-morfolinilo, -CH₂CH₂-piperazinilo, -CH₂CH₂-(4-piperazin-1-il-etanona) o -CH₂CH₂-pirrolidin-2-ona.

En una modalidad cuando R³ representa C₁₋₆alquilo (por ejemplo, C₁₋₄alquilo) sustituido con R⁹, en donde R⁹ representa C₃₋₈cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo. En una modalidad R³ representa -CH₂-ciclopropilo.

15 En una modalidad R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo, halo y/o -NR¹⁰R¹¹. En una modalidad R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo, halo o -NR¹⁰R¹¹, en donde el grupo C₁₋₆alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una modalidad adicional R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo o -NR¹⁰R¹¹.

20 En una modalidad R³ representa hidroxilC₁₋₆alquilo. R³ puede representar -CH₂CHOHCH₂OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH.

En una modalidad R³ representa C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R³ puede representar CH₂CHOHCH₂OCH₃.

25 En una modalidad R³ representa C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo R³ puede representar -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂CH₂OCH₃.

En una modalidad R³ representa hidroxihaloC₁₋₆alquilo, por ejemplo, R³ puede representar -CH₂CHOHCF₃.

30 En una modalidad R³ representa hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo tal como -O-C(=O)CH₃, por ejemplo R³ puede representar -CH₂CH(OC(=O)CH₃)CH₂OCH₃.

En una modalidad R³ representa haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo tal como -O-C(=O)CH₃, por ejemplo R³ puede representar -CH₂CH(OC(=O)CH₃)CF₃.

35 Aún en una modalidad adicional R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹.

40 En una modalidad R³ representa C₁₋₄alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹. En una modalidad R³ representa C₁₋₄alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde el grupo C₁₋₄alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo 2-etilo, n-propilo. En una modalidad R³ representa C₁₋₄alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde el grupo C₁₋₄alquilo es un grupo etileno (-CH₂CH₂-).

45 En una modalidad cuando R³ representa C₁₋₆alquilo (por ejemplo 2-etilo, n-propil) sustituido con -NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ son seleccionados independientemente de hidrógeno, C₁₋₆alquilo y haloC₁₋₆alquilo (por ejemplo, hidrógeno, isopropilo o -CH₂CF₃).

En una modalidad cuando R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ y R¹¹ tienen los siguientes significados:

50 a) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa C₁₋₆alquilo, por ejemplo, CH₃ o -CH(CH₃)₂. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH₃ o -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂;

b) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa haloC₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂CF₃. R³ puede representar -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CF₃;

c) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa hidroxilC₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂CH₂CH₂OH. R³ puede representar -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂OH;

55 d) ambos de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno;

En una modalidad R³ representa -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂.

60 R^{3a} puede representar -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo

sustituido con $-C(=O)-R^9$, C_{2-6} alquino sustituido con R^9 , hidroxio C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, R^{13} o C_{1-6} alquilo sustituido con C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquil- $C(=O)-$.

5 En una modalidad R^{3a} es $-NR^{10}R^{11}$, hidroxilo, hidroxio C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-O-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con R^9 , C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alquilo sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, o C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$.

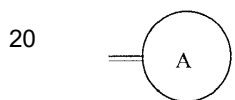
En una modalidad R^{3a} representa hidroxilo.

10 En una modalidad R^{3b} representa hidrógeno.

En una modalidad R^{3b} representa hidroxilo.

15 En una modalidad R^{3a} representa hidroxilo y R^{3b} representa hidrógeno.

En una modalidad R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar $=O$, para formar $=NR^{10}$, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar $=CH-C_{0-4}$ alquilo sustituido con R^{3c} , o para formar



25 en donde el anillo A es un heterociclo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heteroátomo no está posicionado en la posición alfa del doble enlace, en donde el anillo A es opcionalmente sustituido con ciano, C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo, H_2N-C_{1-4} alquilo, $(C_{1-4}alquil)NH-C_{1-4}alquilo$, $(C_{1-4}alquil)_2N-C_{1-4}alquilo$, $(haloC_{1-4}alquil)NH-C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alquil)$, o $-C(=O)-N(C_{1-4}alquilo)_2$.

30 En una modalidad R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar $=O$, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar $=CH-C_{0-4}$ alquilo sustituido con R^{3c} , o para formar



40 en donde el anillo A es un heterociclo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heteroátomo no está posicionado en la posición alfa del doble enlace.

En una modalidad R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar $=O$.

En una modalidad R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos.

45 En una modalidad R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar $=CH-C_{0-4}$ alquilo sustituido con R^{3c} .

En una modalidad R^{3c} representa hidrógeno.

50 En una modalidad R^{3c} representa hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, R^9 , $-NR^{10}R^{11}$, ciano, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo o $-CH(OH)-C_{1-6}$ alquilo.

En una modalidad R^{3c} representa hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, ciano, o $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo.

En una modalidad R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar $=CH-C_{0-4}$ alquilo en la configuración Z.

55 En una modalidad, R^4 y R^5 cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, hidroxio C_{1-6} alquilo, $C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo$ en donde cada C_{1-6} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-O-C_{1-6}alquilo$ o $-C(=O)-R^{13}$.

60 En una modalidad, R^4 representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, hidroxio C_{1-6} alquilo, $C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo$ en donde cada C_{1-6} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-O-C_{1-6}alquilo$, $-C(=O)-R^{13}$.

En una modalidad, R^5 representa hidrógeno o C_{1-6} alquilo.

65 En una modalidad, R^{14} y R^{15} representa hidrógeno.

En una modalidad, R¹³ representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N u O, tal como por ejemplo morfolinilo.

En una modalidad, R⁹ se selecciona de:

- 5 un C₃₋₈cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido,
 un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado opcionalmente sustituido,
 10 un heterociclilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros saturado o aromático que contiene uno o dos heteroátomos de oxígeno,
 un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, un heterociclo monocíclico de 6 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico de 6 miembros parcialmente saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido,
 15 un heterociclilo monocíclico de 4 miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5- o 6-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo,
 un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, que contiene un heteroátomo de azufre,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, que contiene un heteroátomo de azufre y uno de nitrógeno,
 25 un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene cuatro heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno y dos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,
 30 un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, que contiene tres heteroátomos de nitrógeno,
 un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno,
 un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de azufre,
 un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,
 35 un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno, y fenilo o naftilo, en particular fenilo.

En una modalidad, R⁹ representa C₃₋₆cicloalquilo, tal como por ejemplo ciclopropilo, un heterociclilo saturado de 3 miembros, tal como por ejemplo oxiranilo, un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo pirrolidinonilo, un heterociclo aromático o saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, o morfolinilo, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo 1H-isoindol-1,3-diona. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, hidroxíC₁₋₄alquilo, o C₁₋₄alquil-C(=O)-.

45 En una modalidad, R⁹ representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar C₁₋₄alcoxi o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.

50 En una modalidad, R⁹ representa un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.

En una modalidad, R⁹ representa un heterociclo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo piridinilo o pirimidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar C₁₋₄alcoxi.

55 En una modalidad, R⁹ representa un heterociclo aromático o saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo imidazolilo, pirolidinilo, oxazolidinilo. Los sustituyentes opcionales pueden representar =O, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con R¹⁶; o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.

60 En una modalidad R¹⁰ representa hidrógeno o C₁₋₆alquilo,

En una modalidad R¹⁰ es hidrógeno.

65 En una modalidad R¹¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, -C(=O)-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, hidroxíC₁₋₆alquilo, -C(=O)-hidroxihaloC₁₋₆alquilo, -C(=O)-R⁶, cianoC₁₋₆alquilo, R⁶, -C(=O)-R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido

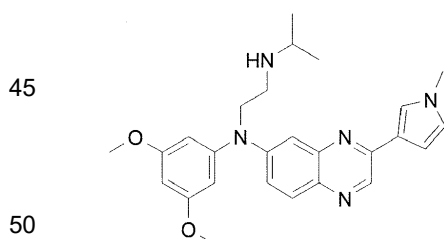
- con R⁶, -C(=O)-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alcoxi, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, carboxilo, o C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo.
- 5 En una modalidad R¹⁰ o R¹¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo.
- En una modalidad R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno o C₁₋₆alquilo.
- 10 En una modalidad R¹⁰ representa hidrógeno o C₁₋₆alquilo.
- En una modalidad R¹⁰es hidrógeno.
- 15 En una modalidad R¹¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, -C(=O)-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, hidroxíC₁₋₆alquilo, -C(=O)-hidroxihaloC₁₋₆alquilo, -C(=O)-R⁶, cianoC₁₋₆alquilo, R⁶, -C(=O)-R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, -C(=O)-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alcoxi, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, carboxilo, o C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo.
- 20 En una modalidad, R⁶ representa un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, piperazinilo o morfolinilo o tetrahidropiraniilo, opcionalmente sustituido con halógeno, C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆alquil-O-C(=O)-.
- En una modalidad, R⁶ representa un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆alquil-O-C(=O)-.
- 25 En una modalidad, R¹² representa hidrógeno o C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₄alquiloxi.
- En una modalidad, R¹³ representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N u O.
- 30 En una modalidad, R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo.
- En una modalidad, R²² y R²³ cada uno representa independientemente hidrógeno.
- 35 En una modalidad, Y representa -CR¹⁸=N-OR¹⁹ o -E-D; R¹⁸ y R¹⁹ representan C₁₋₆alquilo; E representa un enlace, C₂₋₄alqueniiodiilo, -CO-(CR²²R²³)_s-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s-o -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-, D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirololpiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidínilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, -NR⁴R⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-C₁₋₆alquil-NR⁴R⁵, R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶; W es -N(R³)-; R² representa C₁₋₄alcoxi; n es igual a 2; R³ representa C₂₋₆alquiniilo, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, C₂₋₆alquiniilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹; R⁹ representa C₃₋₆cicloalquilo, un heterociclilo saturado de 3 miembros, un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático o saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido; R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo; R⁶ representa un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 6 miembros que está opcionalmente sustituido; R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo; R²² y R²³ cada uno representa independientemente hidrógeno.
- 40 En una modalidad se proporcionan compuestos de Fórmula (I) incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde W es -N(R³)-; cada R² representa C₁₋₄alcoxi, por ejemplo, CH₃O-;
- 45 Y representa -CR¹⁸=N-OR¹⁹ o -E-D;
- E representa un enlace, C₂₋₄alqueniiodiilo por ejemplo -C(triple enlace)C-, -CO-(CR²²R²³)_s- por ejemplo -C(=O)-, -NR²²-(CR²²R²³)_s- por ejemplo -NH-, o -NH-(CH₂)-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- por ejemplo -C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-(CH₂)₂-, -C(=O)-NH-(CH₂)₃-, -C(=O)-NH-(CH₂)₃-, o -CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s- por ejemplo -NH-C(=O)-;
- 50 D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O u S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹; por ejemplo D representa piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirololpiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidínilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo (por ejemplo 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, o 3-pirazolilo);
- 55 R⁰ representa - halo, por ejemplo, fluoro o cloro;

- ciano;
- C₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₃;
- C₁₋₆alcoxi, por ejemplo -O-CH₃;
- C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, por ejemplo -C(=O)-O-CH₂CH₃, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃;
- 5 - hidroxilC₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂CH₂OH, -CH₂OH;
- NR⁴R⁵, por ejemplo -NH₂, -NHCH₃, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NCH₃-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-C(=O)-NH-CH(CH₃)₂, -NH-C(=O)- sustituido con morfolin-4-ilo;
- C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)- C₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂-O-C(=O)-CH₃;
- C₁₋₆alquilo sustituido con -NR⁴R⁵, por ejemplo -CH₂NH₂, -CH₂NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃;
- 10 -C(=O)-NR⁴R⁵, por ejemplo -C(=O)-NH(CH₃), -C(=O)-NH(CH₂)₃NH₂, -C(=O)-NH(CH₂)₄NH₂, -C(=O)-NH(CH₂)₅NH₂, -C(=O)-NH(CH₂)₅OH;
- R⁶, por ejemplo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, piridinilo sustituido con cloro, piperazinilo sustituido con -CH₃ o -C(=O)-O-C(CH₃)₃;
- C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, por ejemplo -CH₂CH₂- sustituido con morfolin-4-ilo; o
- 15 -C(=O)-R⁶ por ejemplo -C(=O) sustituido con morfolin-4-ilo;

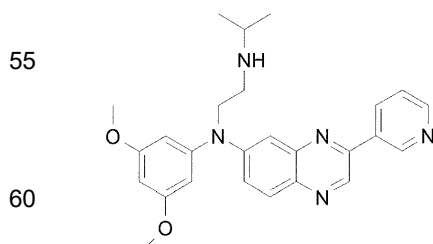
R³ representa

- C₂₋₆alquínilo, por ejemplo -CH₂-C(triple enlace)CH;
- haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂CH(-O-C(=O)-CH₃)CF₃;
- 20 - hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂(OH);
- hidroxihaloC₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂CH(OH)CF₃;
- C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, por ejemplo -CH₂CH₂-O-CH₃, -CH₂CH₂CH₂-O-CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂-O-CH₃, -CH₂CH(-O-C(=O)-CH₃)CH₂-O-CH₃;
- 25 - C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, por ejemplo -CH₂-(C₃H₅), -CH₂CH₂ sustituido con 1H-isoindol-1,3-diona o con pirrolidin-1-il sustituido en la posición 4 con =O o -CH₂OH,
- CH₂- sustituido con oxiranilo o piridina-5-ilo sustituido en la posición 2 con -CH₂NH₂, -CH₂CH₂- sustituido con piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con -C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂- sustituido con morfolin-4-ilo;
- 30 - C₂₋₆alquínilo sustituido con R⁹, por ejemplo -CH₂-C(triple enlace)C sustituido con piridin-2-ilo sustituido en la posición 3 con -O-CH₃ o con pirimidin-2-ilo;
- C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂NHCH₂C(=O)-OH, -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂OH; o
- 35 - C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹; por ejemplo -CH₂CH₂-O-C(=O)-NHCH₃;
- R¹⁸ representa C₁₋₆ alquilo, por ejemplo -CH₃;
- R¹⁹ representa C₁₋₆ alquilo, por ejemplo -CH₃, C(CH₃)₃; y
- n representa un número entero igual a 2;
- los N-óxidos de este, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es cualquiera de los siguientes compuestos

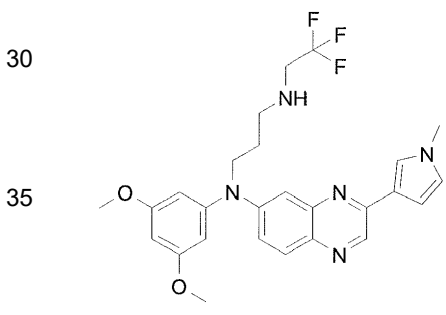
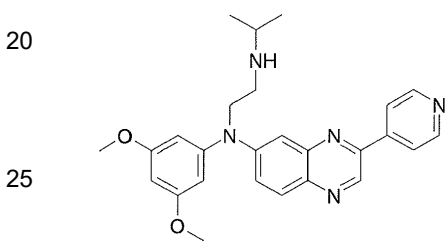
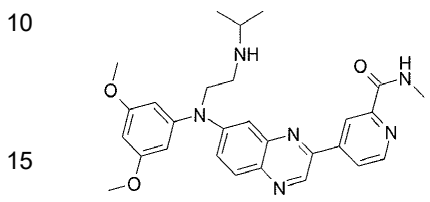
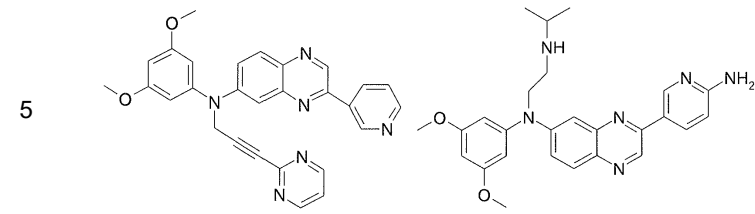


como una sal de HCl

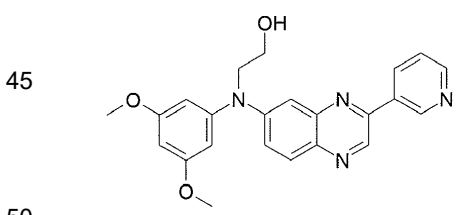


como una sal de HCl

65



40 como una sal de HCl



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

55 En una modalidad, W es -N(R³)- y Y es D (E es un enlace).

En una modalidad, W es -N(R³)- y Y es -E-D en donde E es distinto de un enlace.

En una modalidad, W es -N(R³)-, y Y es -CR¹⁸=N-OR¹⁹.

60 En una modalidad, W es -N(R³)-, Y es -E-D, en donde E es un enlace y D es a heterocicilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R¹, y en donde se aplica uno o más de los siguientes:

n es 2;
R² es C₁₋₆alquiloxi;
65 R² se coloca en posición 3 y 5.

En una modalidad, W es $-N(R^3)-$, Y es $-E-D$, en donde E es un enlace y D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos, más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos y n es 2, aún más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es C_{1-6} alquiloxi, aún más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es C_{1-6} alquiloxi y dicho R^2 se coloca en posición 3 y 5.

15 En una modalidad, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$ y Y es D (E es un enlace).

En una modalidad, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$ y Y es $-E-D$ en donde E es distinto de un enlace.

20 En una modalidad, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$, y Y es $-CR^{18}=N-OR^{19}$.

En una modalidad, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$, Y es $-E-D$, en donde E es un enlace y D es un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 , y en donde se aplica uno o más de los siguientes:

n es 2;

25 R^2 es C_{1-6} alquiloxi;

R^2 se coloca en posición 3 y 5.

En una modalidad, W es $-C(R^{3a}R^{3b})-$, Y es $-E-D$, en donde E es un enlace y D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos, más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos y n es 2, aún más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es C_{1-6} alquiloxi, aún más en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es C_{1-6} alquiloxi y dicho R^2 se coloca en posición 3 y 5.

Para evitar dudas, debe entenderse que cada preferencia, modalidad y ejemplo general y específicos para un sustituyente puede combinarse, siempre que sea posible, con cada preferencia, modalidad y ejemplo general y específicos para uno o más, preferentemente, todos los demás sustituyentes como se define en la presente y que todas estas modalidades están incluidas en esta solicitud.

Métodos para la preparación de compuestos de Fórmula (I)

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

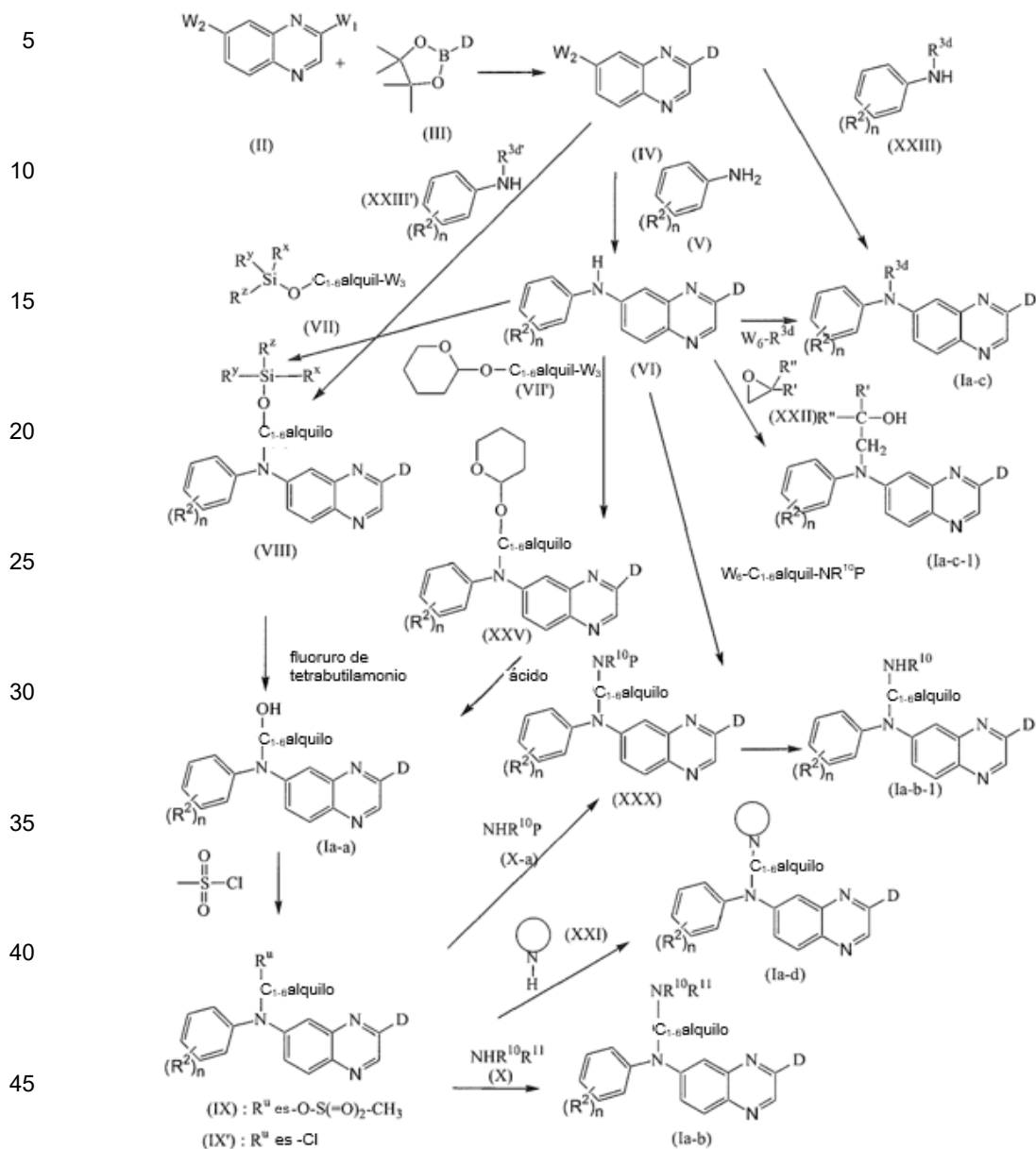
En general, compuestos de Fórmula (I) en donde W es $-N(R^3)-$ y Y es D (E es un enlace), dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1.

55

60

65

Esquema 1



En el Esquema 1, un intermediario de Fórmula (IV) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (II) en donde W₁ y W₂, cada uno representa independientemente un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo y similares, con un intermediario de Fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un solvente o una mezcla de solventes adecuados, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua. En lugar de un intermediario de Fórmula (III) también se puede usar el ácido borónico de D. El intermediario de Fórmula (IV) reacciona luego en una siguiente etapa con un intermediario de Fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio o Cs₂CO₃, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1'-difenilfosfina], y un solvente o una mezcla de solventes adecuados, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter y agua, que resulta en un intermediario de Fórmula (VI). El intermediario de Fórmula (VI) puede reaccionar después con un intermediario de Fórmula (VII) en donde W₃ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y en donde R^x y R^y representan C₁₋₄alquilo, y R^z representa C₁₋₄alquilo o fenilo, por ejemplo R^x y R^y representan CH₃ y R^z representa C(CH₃)₃ o fenilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, que resulta en un intermediario de Fórmula (VIII). Intermediarios de Fórmula (VIII) o intermediarios de Fórmula (VIII) en donde el sustituyente R¹ lleva un grupo protector adecuado también se puede preparar mediante la

reacción de un intermediario de Fórmula (IV) o un intermediario de Fórmula (IV) en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado con un intermediario de Fórmula (XXIII') en donde R^{3d} representa $-C_{1-6}$ alquil-O-Si(R^x)(R^y)(R^z) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo -2,2'-bis(difenilofosfina)-1,1'-binaftilo racémico, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano. Intermediarios de Fórmula (VIII) puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 representa $-C_{1-6}$ alquil-OH, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-a) o compuestos de Fórmula (I-a) en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado, mediante la reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético o HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano. Alternativamente, un intermediario de Fórmula (VI) puede reaccionar con un intermediario de Fórmula (VII') en donde W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, que resulta en un intermediario de Fórmula (XXV) que puede ser desprotegido después en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo alcohol, por ejemplo metanol o isopropanol, para dar un compuesto de Fórmula (Ia-a). Los compuestos de Fórmula (Ia-a) o compuestos de Fórmula (Ia-a) en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado pueden reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, diisopropiletanamina o N,N-dimetil-4-aminopiridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano, para resultar en un intermediario de Fórmula (IX) (derivado de mesilato) o un intermediario de Fórmula (IX') (derivado de cloruro) o intermediarios de Fórmula (IX) o (IX') en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. Intermediarios de Fórmula (IX) o (IX') puede reaccionar después con un intermediario de Fórmula (X) para obtener un compuesto de Fórmula (Ia) en donde R^3 representa C_{1-6} alquilo sustituido con $NR^{10}R^{11}$, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-b) o compuestos de Fórmula (Ia-b) en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, K_2CO_3 , Na_2CO_3 o hidruro de sodio y opcionalmente un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidinona, un alcohol adecuado, por ejemplo 1-butanol y similares. Este tipo de reacción también se puede realizar con una sal adecuada del intermediario de Fórmula (X), por ejemplo, sal de HCl del intermediario de Fórmula (X), o puede ser realizado en presencia de yoduro de potasio. De este modo, pueden obtenerse los compuestos en donde R^3 representa $yodoC_{1-6}$ alquilo. Los compuestos de Fórmula (Ia-b) en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado puede convertirse en un compuesto de Fórmula (Ia-b) mediante la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Intermediarios de Fórmula (IX) puede reaccionar además con un nitrógeno adecuado que contiene un anillo dentro de la definición de R^9 , dicho anillo se representan por la Fórmula (XXI) o una sal adecuada de un intermediario de Fórmula (XXI), en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona, o un alcohol, por ejemplo 1-butanol, opcionalmente en presencia de yoduro de potasio o una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , K_2CO_3 o trietilamina, que resulta en un compuesto de Fórmula (Ia-d). Los intermediarios de Fórmula (IX) pueden reaccionar además con un intermediario de Fórmula (X-a) en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilacetamida, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XXX) que puede ser desprotegido a un compuesto de Fórmula (Ia-b-1) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o un alcohol, por ejemplo metanol. Los intermediarios de Fórmula (XXX) también se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (VI) con un intermediario de Fórmula W_6-C_{1-6} alquil-NR¹⁰P en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, y P es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (Ia-d) o (Ia-b-1) también se pueden preparar mediante la reacción respectivamente de un intermediario de Fórmula (VI) con un intermediario de Fórmula W_6-C_{1-6} alquil-Nciclo o W_6-C_{1-6} alquil-NHR¹⁰ en donde W_6 es como se definió anteriormente.

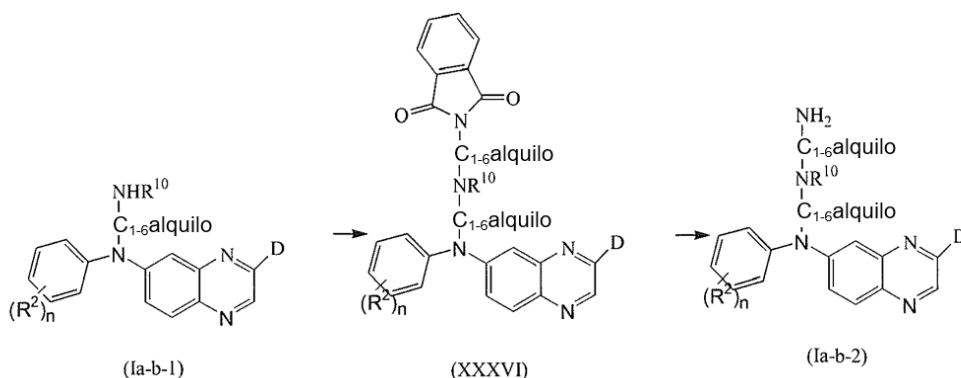
Los intermediarios de Fórmula (VI) pueden reaccionar con W_6-R^{3d} en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, y R^{3d} representa C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo $-CH_2-C_3H_5$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o Cs_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo, que resulta en un compuesto de Fórmula (Ia-c). De este modo, los compuestos de Fórmula (Ia-c) en donde R^3 representa $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ también se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (VI) con dimetilsulfamoi cloruro, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de Fórmula (Ia-c) en donde R^{3d} representa $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$ en donde R' representa C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido y R'' representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-c-1), pueden prepararse mediante la reacción del intermediario de Fórmula (VI) con un intermediario de Fórmula (XXII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 , o hidróxido de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o agua.

Los intermediarios de Fórmula (IV) puede reaccionar además con un intermediario de Fórmula (XXIII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, que resulta en un compuesto de Fórmula (Ia-c).

Los compuestos de Fórmula (Ia-b) en donde R¹¹ es C₁₋₆alquilo sustituido con amino, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-b-2), pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1A.

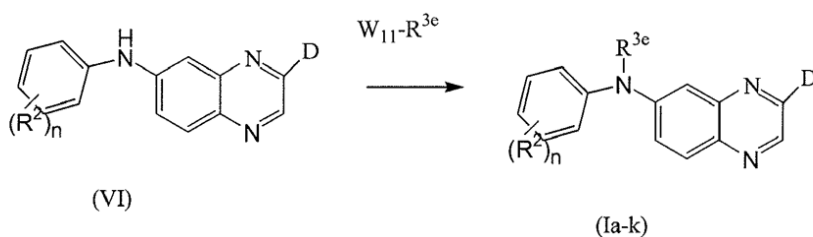
Esquema 1A



En el Esquema 1A, un compuesto de Fórmula (Ia-b-1) se hace reaccionar con N-(haloC₁₋₆alquilo)ftalimida en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XXXVI) que puede convertirse en un compuesto de Fórmula (Ia-b-2) mediante la reacción con hidrazina en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de Fórmula (Ia) en donde R³ representa opcionalmente sustituido C₂₋₆alquínilo, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-k), pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 1B.

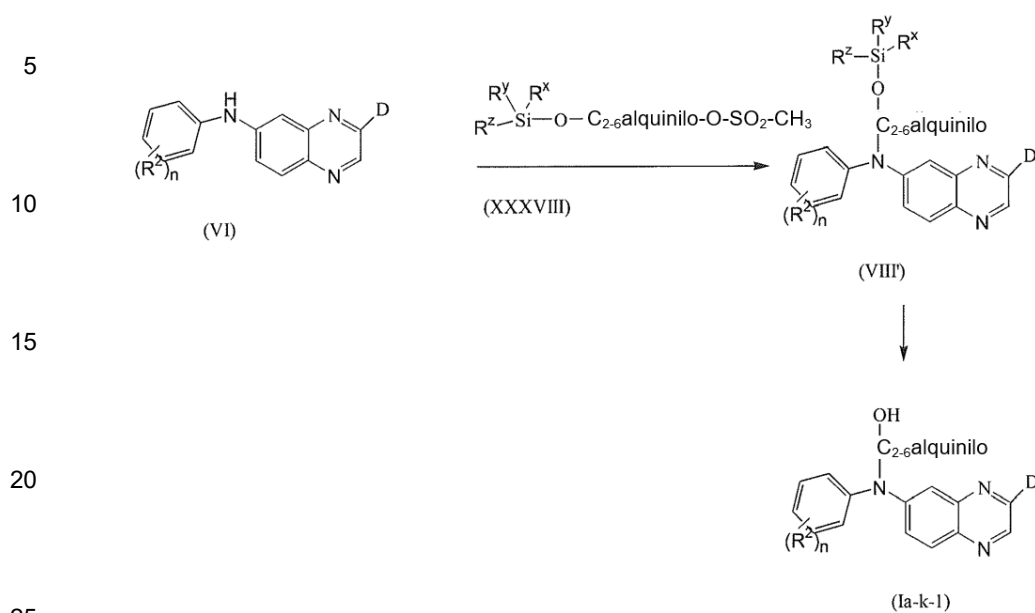
Esquema 1B



En el Esquema 1B, un intermediario de Fórmula (VI) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula W₁₁-R^{3e} en donde R^{3e} representa opcionalmente sustituido C₂₋₆alquínilo y W₁₁ representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, o -O-S(=O)₂-CH₃, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. El intermediario W₁₁R^{3e} en donde W₁₁ representa -O-S(=O)₂-CH₃, pueden prepararse haciendo reaccionar el derivado de alcohol correspondiente con cloruro de metanosulfonylo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o 4-dimetilaminopiridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de Fórmula (Ia-k), en donde R^{3e} representa C₂₋₆alquínilo sustituido con hidroxilo, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-k-1), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1C.

Esquema 1C

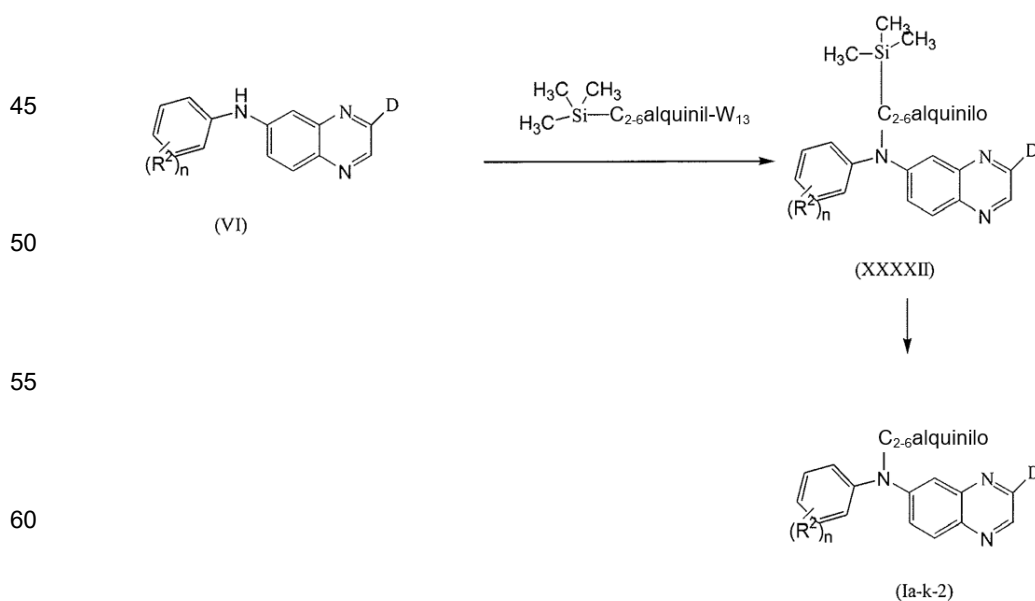


En el Esquema 1C, un intermediario de Fórmula (VI) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (XXXVIII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (VIII), que se convierte en un compuesto de Fórmula (Ia-k-1) mediante la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Esta reacción también se puede realizar con fluoruro de tetrabutil amonio en presencia de un solvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Alternativamente, en lugar de un intermediario de Fórmula (XXXVIII), también puede usarse halo-C₂₋₆alquino-O-Si(R^x)(R^y)(R^z).

Los compuestos de Fórmula (Ia-k), en donde R^{3e} representa C₂₋₆alquino, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-k-2), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1D.

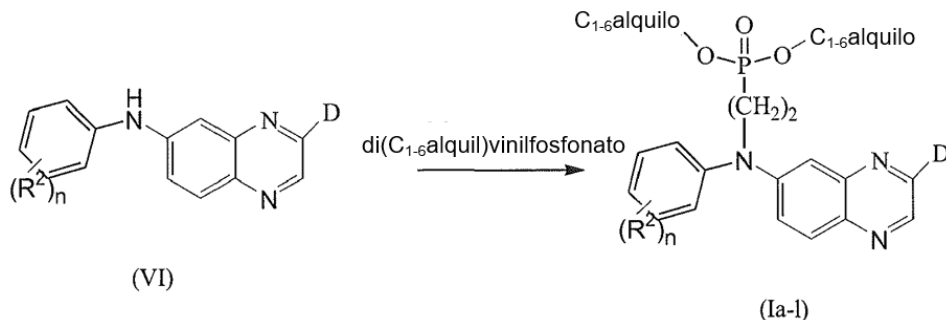
Esquema 1D



En el Esquema 1D, un compuesto de Fórmula (Ia-k-2) se prepara por desprotección de un intermediario de Fórmula (XXXXII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. El intermediario de Fórmula (XXXXII) puede prepararse mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (VI) con W_{13} - C_{2-6} alquilo-Si(CH₃)₃ en donde W_{13} es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de Fórmula (Ia), en donde R^3 representa etil sustituido con $-P(=O)(OC_{1-6}alquilo)_2$, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-l), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1E.

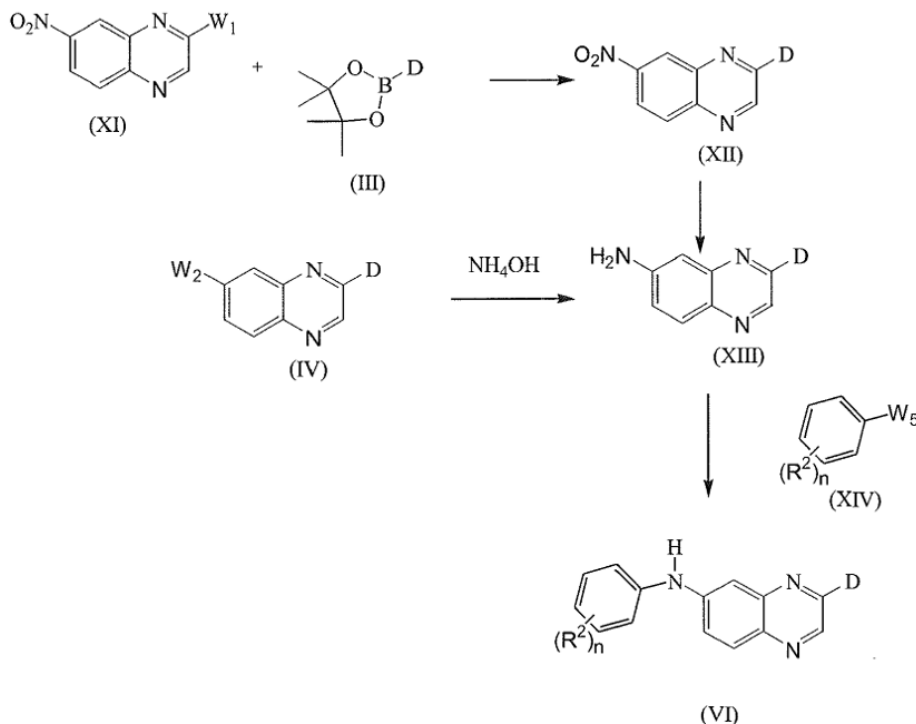
Esquema 1E



En el Esquema 1E, un intermediario de Fórmula (VI) se hace reaccionar con di(C₁₋₆alquilo)vinilfosfonato en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo que resulta en un compuesto de Fórmula (Ia-l).

Los intermediarios de Fórmula (VI) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2.

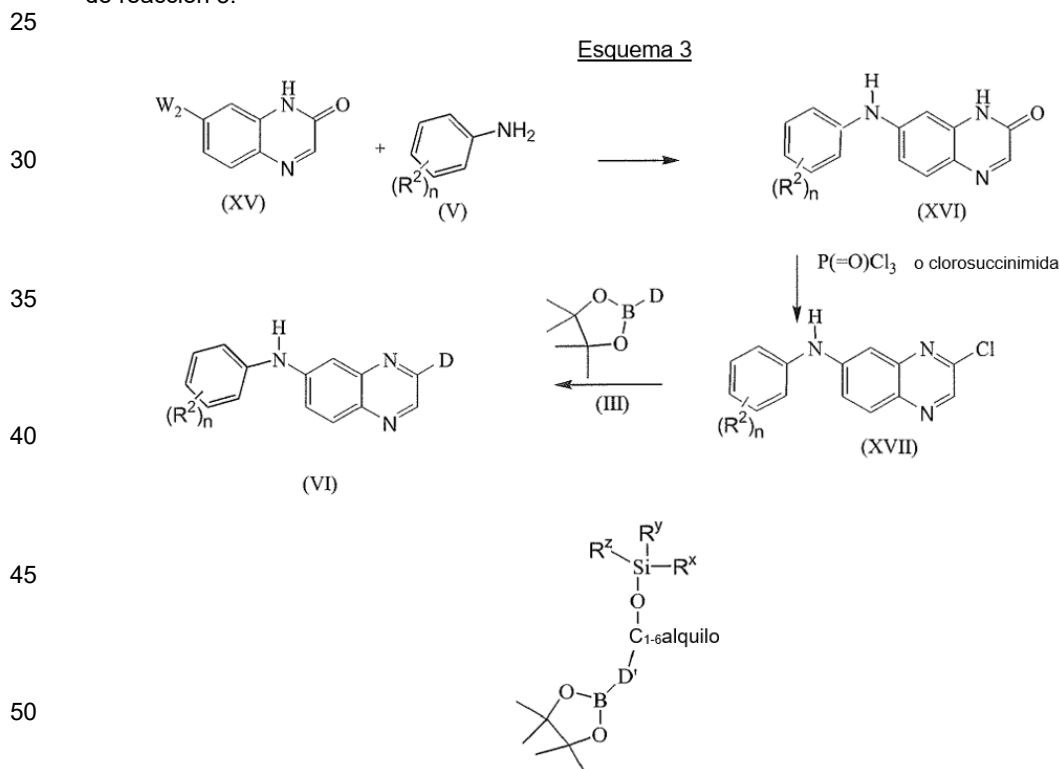
Esquema 2



En el Esquema 2, un intermediario de Fórmula (XII) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XI) en donde W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, con un intermediario de Fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un solvente o una mezcla de solventes adecuados, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua. El intermediario de Fórmula (XII) se hidrogena en una siguiente etapa hasta un intermediario de Fórmula (XIII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Nickel, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahidrofurano, o mezclas de estos. Los intermediarios de Fórmula (XIII) también se puede preparar mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (IV) con NH_4OH en presencia de Cu_2O . En la siguiente etapa, el intermediario de Fórmula (XIII) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (XIV) en donde W_5 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetil éter o dioxano, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (VI). Esta reacción también se puede realizar en presencia de $\text{Pd}(\text{dba})_3$ como catalizador, Xphos como ligando, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, butanol.

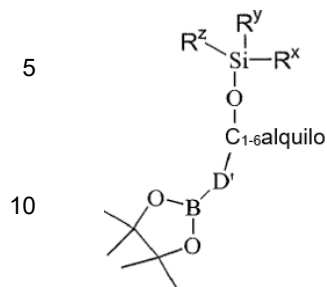
Los intermediarios de Fórmula (IV) en donde R^1 es hidrógeno puede convertirse en un intermediario de Fórmula (IV) en donde R^1 es distinto de hidrógeno, dicho R^1 se representa por R^1 , mediante la reacción con $W_{14}-R^1$ en donde W_{14} es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los intermediarios de Fórmula (VI) alternativamente también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3.



En el Esquema 3, un intermediario de Fórmula (XV) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetil éter, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XVI). En la siguiente etapa, el intermediario de Fórmula (XVI) se hace reaccionar con $\text{P}(\text{=O})\text{Cl}_3$ o clorosuccinimida, opcionalmente en presencia de un solvente, tal como por ejemplo acetonitrilo, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XVII) que se convierte en un intermediario de Fórmula (VI) mediante la reacción con un intermediario de Fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , opcionalmente en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter.

En la reacción anterior, un intermediario de Fórmula (III) puede reaccionar en su forma protegida, tal como, por ejemplo

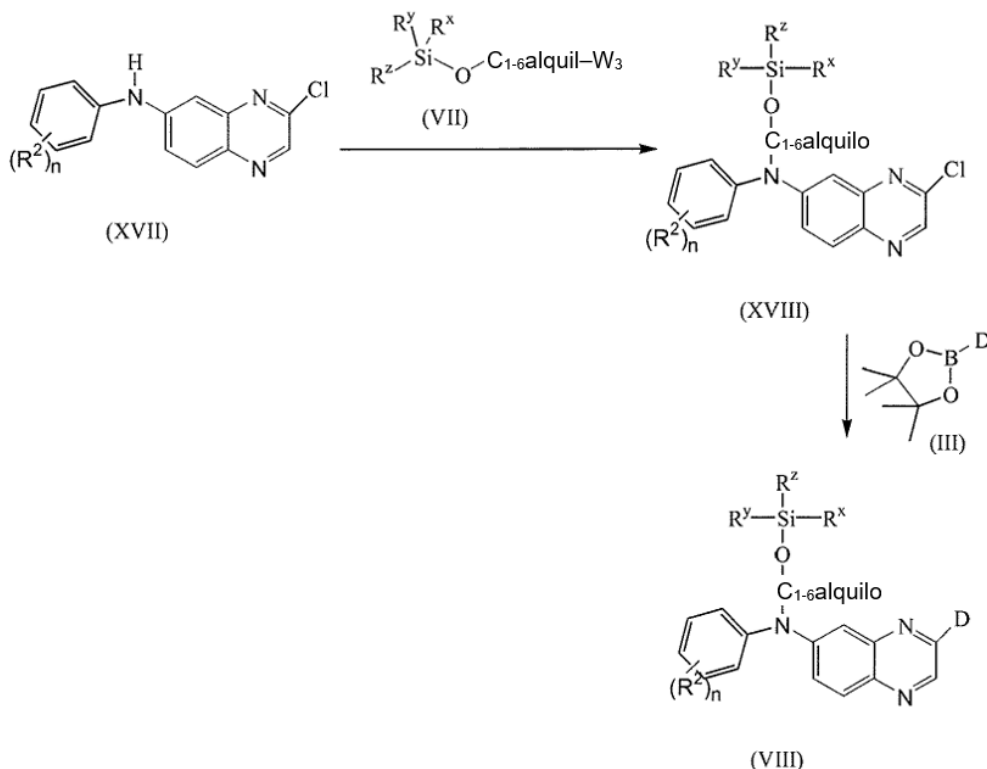


15 en donde D' representa el resto del anillo dentro de la definición D. El intermediario protegido resultante de Fórmula (VI) puede convertirse en el intermediario -C₁₋₆alquil-OH desprotegido mediante la reacción con fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dicho -C₁₋₆alquil-OH puede convertirse en -C₁₋₆alquil-NH₂ primero mediante la reacción del -C₁₋₆alquil-OH con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, seguido de la

20 reacción del intermediario obtenido con di-terc-butil-iminocarboxilato en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, seguido por la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

25 Los intermediarios de Fórmula (VIII) alternativamente también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4.

Esquema 4

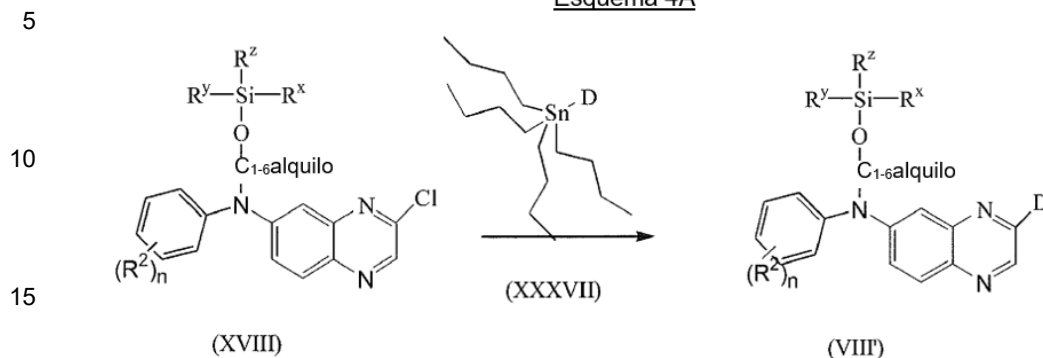


60 En el Esquema 4, un intermediario de Fórmula (XVII) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (VII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XVIII). El intermediario de Fórmula (XVIII) puede reaccionar después con un intermediario de Fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃, una base adecuada, tal como por ejemplo K₃PO₄, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o agua o mezclas de

65 estos.

Los intermediarios de Fórmula (VIII') pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4A.

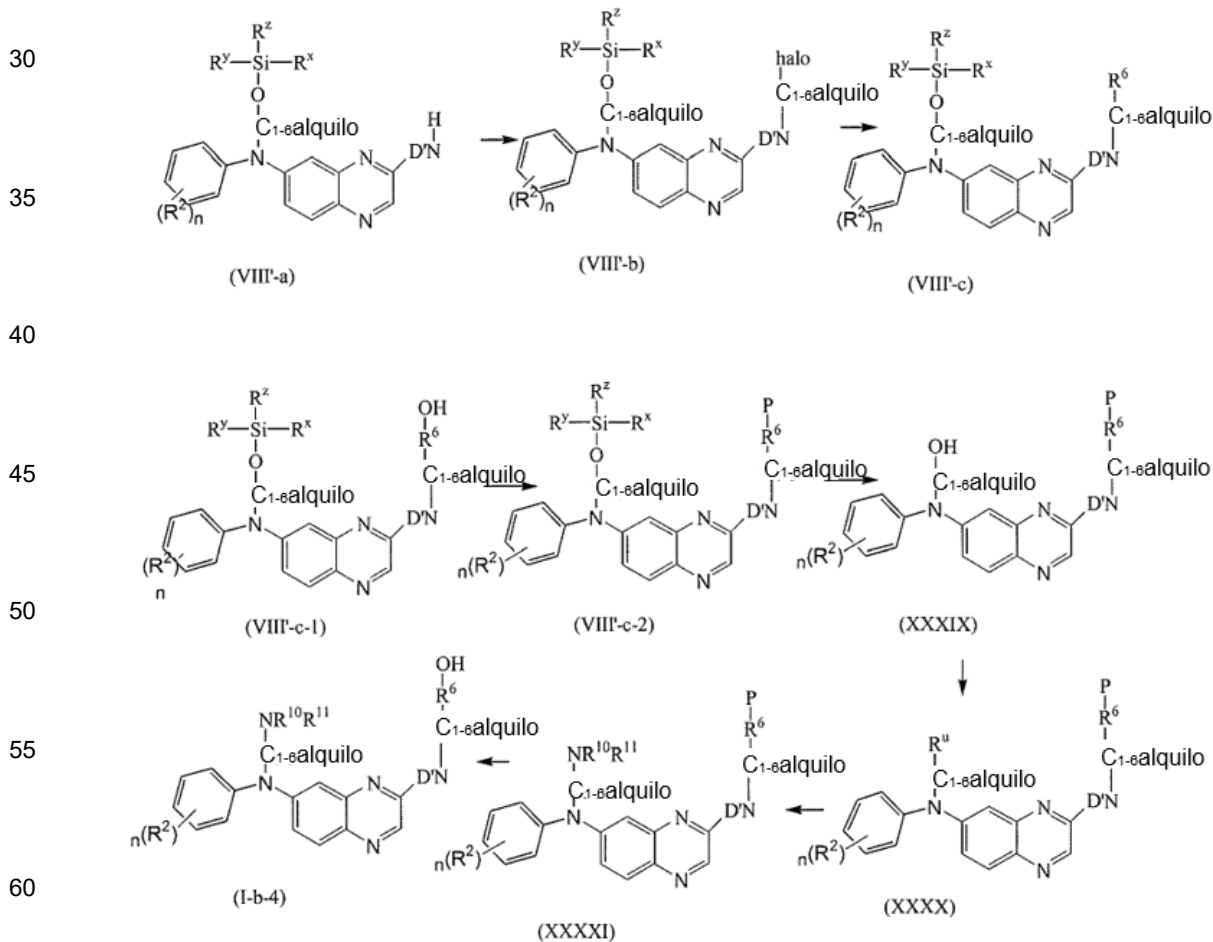
Esquema 4A



20 En el Esquema 4A, un intermediario de Fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (XXXVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

25 Los intermediarios de Fórmula (VIII') en donde D es un resto de anillo que contiene un átomo de nitrógeno, como se representa en el Esquema 4B, pueden reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4B.

Esquema 4B



5 En el Esquema 4B, el resto D'N representa un resto -D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los intermediarios de Fórmula (VIII') en donde D representa D'NH, dichos intermediarios se representan por la Fórmula (VIII'-a), pueden convertirse en un intermediario de Fórmula (VIII'-b) mediante la reacción con $W_{12}-C_{1-6}$ alquil-halo en donde W_{12} representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Dichos intermediarios de Fórmula (VIII'-b) pueden convertirse en un intermediario de Fórmula (VIII'-c) mediante la reacción con R^6 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Cuando en un intermediario de Fórmula (VIII'-c) el R^6 porta un grupo hidroxilo como en un intermediario de Fórmula (VIII'-c-1), entonces dicho grupo hidroxilo puede estar protegido por un grupo protector adecuado P, tal como por ejemplo -O-C(=O)- C_{1-6} alquilo, mediante la reacción con C_{1-6} alquil-C(=O)- W_{12} , en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (VIII'-c-2) que puede convertirse en un intermediario de Fórmula (XXXIX) mediante la reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dicho intermediario de Fórmula (XXXIX) puede convertirse en un intermediario de Fórmula (XXXX) en donde R^u representa - SO_2CH_3 , mediante la reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, el que puede convertirse en un intermediario de Fórmula (XXXXI) mediante la reacción con un intermediario de Fórmula (X) en un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Dicho intermediario de Fórmula (XXXXI) después puede desprotegerse en un compuesto de Fórmula (Ia-b-4) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta en la técnica reconocer para qué otros restos del anillo D también se aplican las reacciones descritas.

25 Los intermediarios de Fórmula (VIII') pueden hacerse reaccionar también para preparar los compuestos de la presente invención de acuerdo con los Esquemas de reacción como se presentan en el Esquema 1. Se considera dentro del conocimiento de la persona experta reconocer en qué condición y para qué definiciones de R^1 en el resto del anillo D un grupo protector puede ser apropiado para las reacciones que se llevarán a cabo. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R^1 puede protegerse con un resto terc-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^1 puede protegerse con un grupo -C(=O)-O-C(CH₃)₃.

30 Se considera además dentro del conocimiento de la persona experta reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

35 Los compuestos de Fórmula (Ia) en donde R^3 representa C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ia-c), pueden prepararse además de acuerdo con el Esquema de reacción 5 más abajo.

40

45

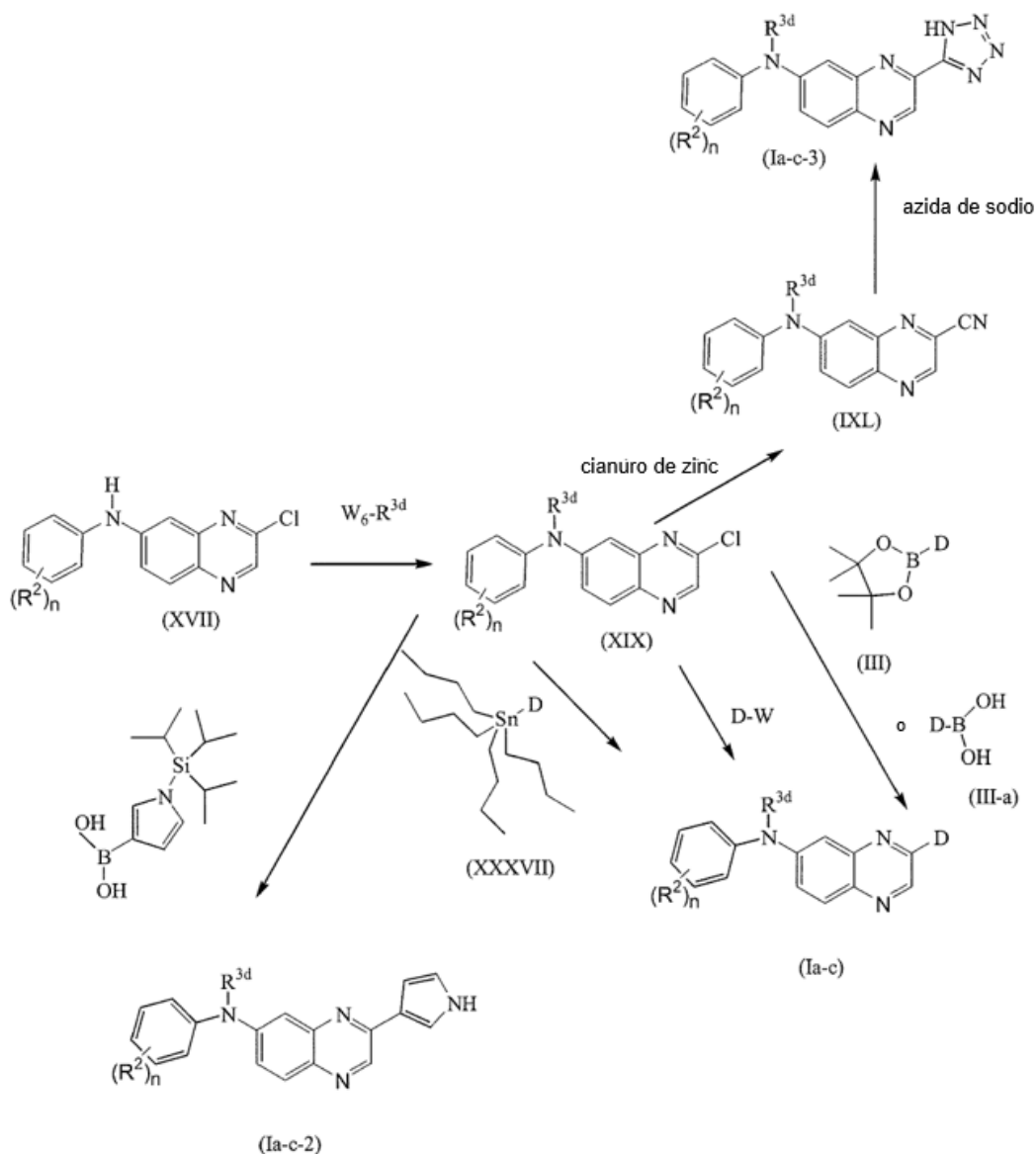
50

55

60

65

Esquema 5



5
10
15
20
25
30
35
40
45

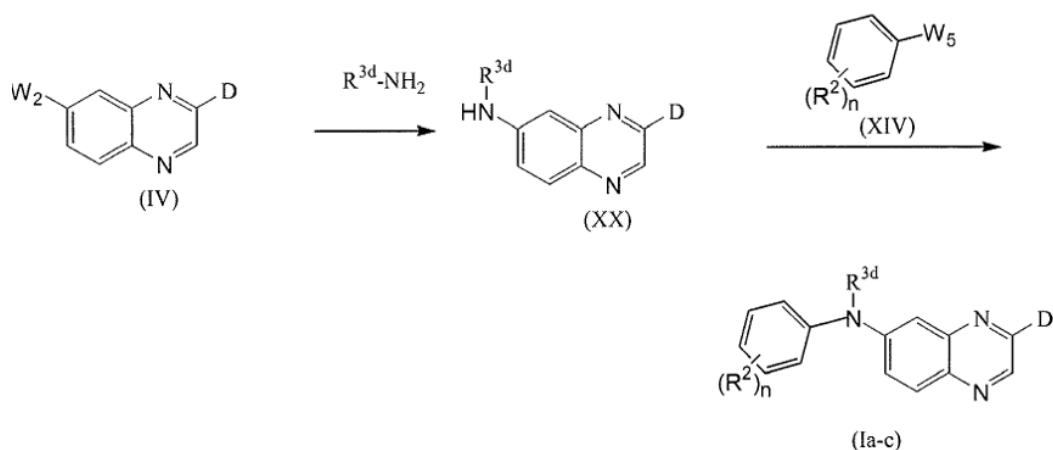
En el Esquema 5, un intermediario de Fórmula (XVII) se hace reaccionar con W_6-R^{3d} en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y R^{3d} representa C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo $-CH_2-C_3H_5$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XIX). En la siguiente etapa, el intermediario de Fórmula (XIX) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (III) o (III-a) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0)), opcionalmente un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter o dioxano o agua. O el intermediario de Fórmula (XIX) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (XXXVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o tolueno. O el intermediario de Fórmula (XIX) se hace reaccionar con D-W, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, yodo y similares, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de zinc para generar in situ una especie organometálica reactiva, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano. Un intermediario de Fórmula (XIX) puede reaccionar además con un resto de anillo adecuado representado por D, por ejemplo imidazol o 4-metilimidazol o 3-metilpirazol o 2-metilimidazol, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo Rac-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno para obtener el compuesto final correspondiente. O un intermediario de Fórmula (XIX) puede reaccionar, por ejemplo, con 4-(aminometil)piperidina, morfolina, 1,2,4-triazol, etil

4-metil-5-imidazolcarboxilato, piperazina o un derivado de los mismos, por ejemplo 1-(2-hidroxietil)piperazina o 1-metilpiperazina, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o hidruro de sodio o carbonato de cesio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo , tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o un alcohol, por ejemplo 1-butanol, para obtener el compuesto final correspondiente.

Un intermediario de Fórmula (XIX) puede reaccionar además con ácido 1-(triisopropilsilil)pirrol-3-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio para escindir el enlace C-silicio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter, para obtener un compuesto de Fórmula (Ia-c-2). Un intermediario de Fórmula (XIX) puede reaccionar con cianuro de zinc en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. El intermediario resultante de Fórmula (IXL) puede reaccionar con azida de sodio y cloruro de amonio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, para obtener un compuesto de Fórmula (Ia-c-3). Se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta reconocer que en lugar de R^{3d} , también se puede usar una forma protegida adecuada de R^{3d} .

Los compuestos de Fórmula (Ia-c) alternativamente también se puede preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 6 más abajo.

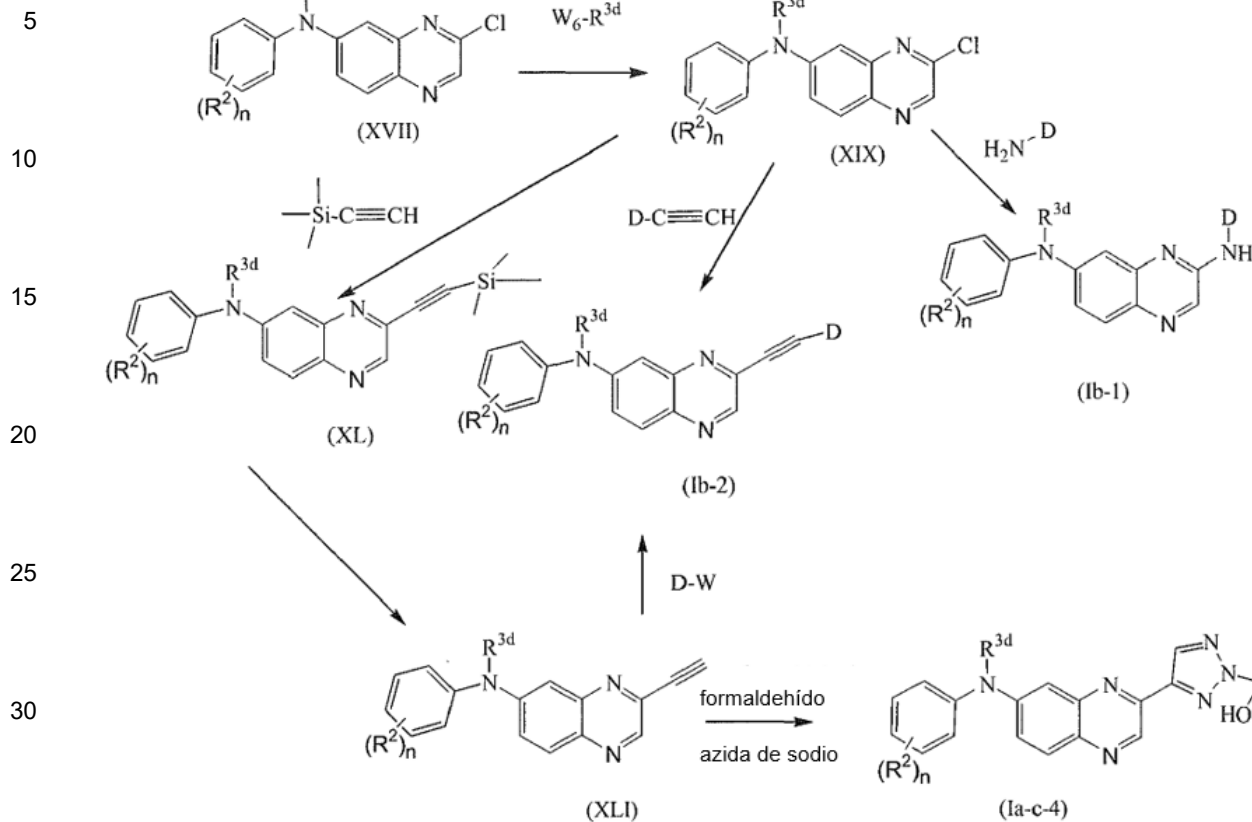
Esquema 6



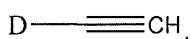
En el Esquema 6, un intermediario de Fórmula (IV) se hace reaccionar con $R^{3d}\text{-NH}_2$ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilofosfina], lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XX) que reacciona en una etapa posterior con un intermediario de Fórmula (XIV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibencilideno acetona) dipaladio (0)), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilofosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter.

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 representa C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, y en donde Y es E-D y E es distinto de un enlace, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ib) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 7 más abajo.

Esquema 7



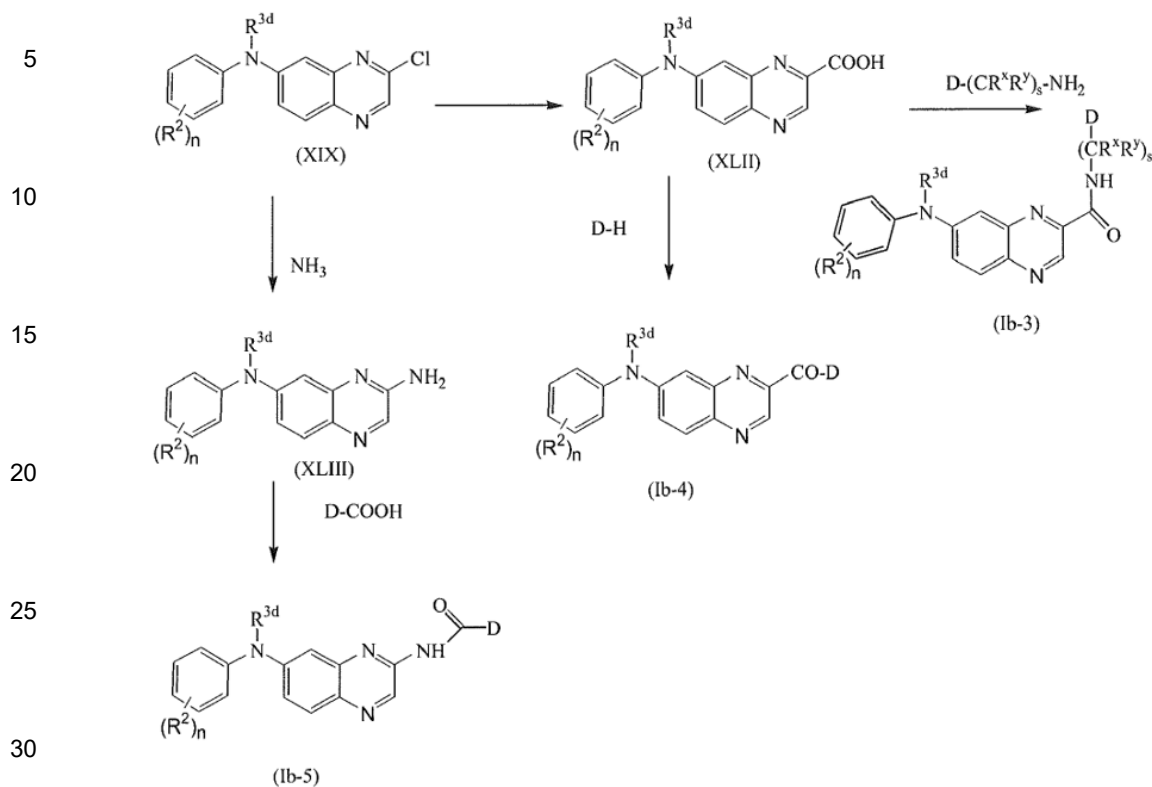
En el Esquema 7, un intermediario de Fórmula (XIX) se hace reaccionar con D-NH₂ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo (tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0)), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilofosfina)xanteno, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, que resulta en un compuesto de Fórmula (Ib-1). O un intermediario de Fórmula (XIX) se hace reaccionar con



en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida para obtener un compuesto de Fórmula (Ib-2). Un compuesto de Fórmula (Ib-2) también se puede preparar mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XLI) con D-W como se definió anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. El intermediario de Fórmula (XLI) puede prepararse mediante la reacción de un intermediario de (XIX) con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido, seguido por la reacción del intermediario resultante de Fórmula (XL) con carbonato de potasio en un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. El intermediario de Fórmula (XLI) puede reaccionar además con 2-(4-morfolino)etilazida, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo yoduro de cobre, una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, para obtener un compuesto en donde E es un enlace y D es 2-(4-morfolino)etil-1-triazolilo. Un intermediario de Fórmula (XLI) puede reaccionar además con azida de sodio y formaldehído en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo sulfato de cobre y L ascorbato de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano y ácido acético, para obtener un compuesto de Fórmula (Ia-c-4).

Los compuestos de Fórmula (Ib) pueden prepararse además de acuerdo con el Esquema de reacción 7B más abajo.

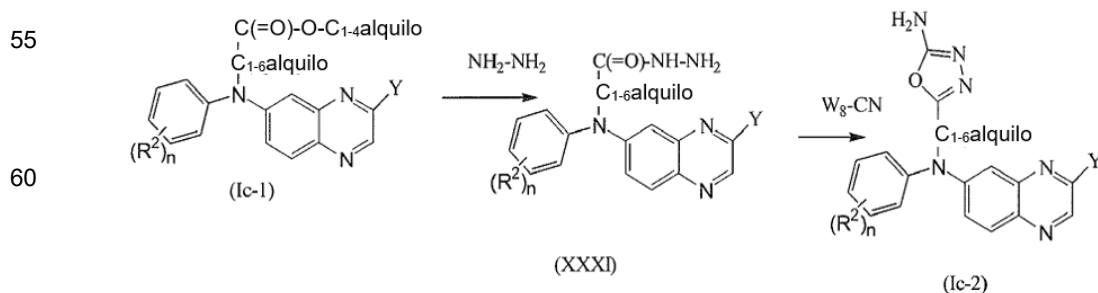
Esquema 7B



En el Esquema 7B, un intermediario de Fórmula (XIX) se hace reaccionar con CO gaseoso, acetato de potasio, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano. El intermediario resultante de Fórmula (XLII) se hace reaccionar con $\text{D}-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-NH}_2$ en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, para obtener un compuesto de Fórmula (Ib-3). El intermediario de Fórmula (XLII) puede reaccionar además con D-H en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno para obtener un compuesto de Fórmula (Ib-4). Un intermediario de Fórmula (XIX) puede reaccionar además con NH_3 en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter para obtener el intermediario (XLIII), que puede reaccionar con D-COOH , en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno para obtener un compuesto de Fórmula (Ib-5).

Los compuestos de Fórmula (I) en donde W es $-\text{NR}^3-$, dicho compuesto se representa por la Fórmula (Ic), y dicho R^3 es C_{1-6} alquilo sustituido con 5-amino-1,3,4-oxadiazolilo pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 8 más abajo.

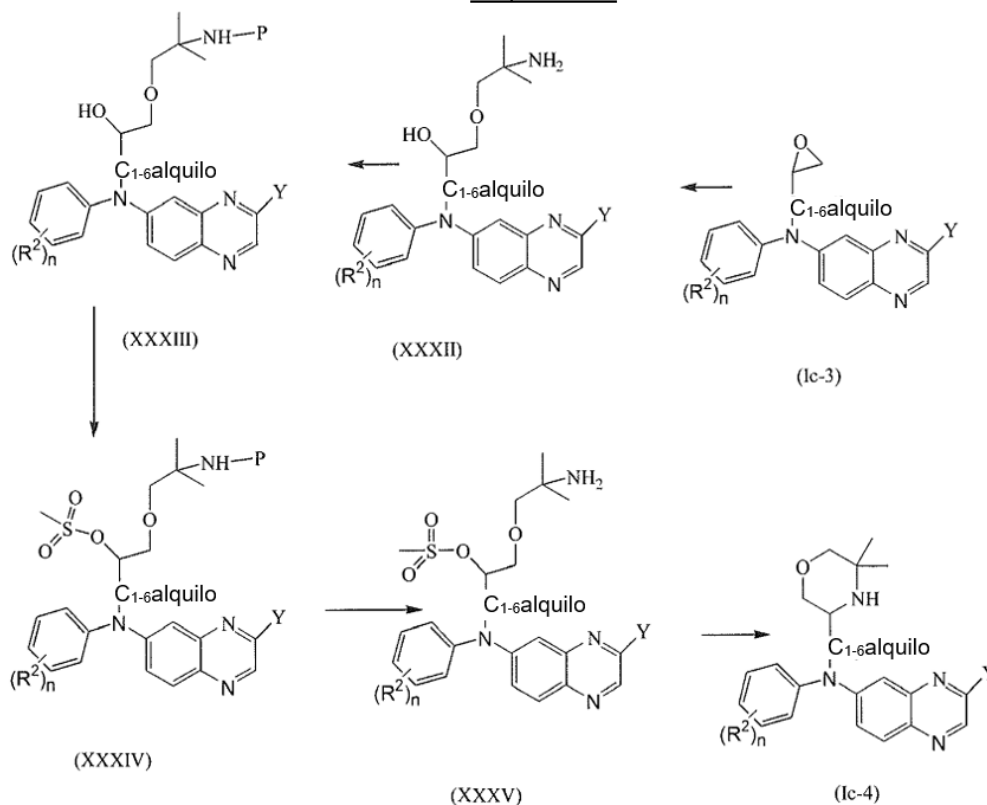
Esquema 8



En el Esquema 8, un compuesto de Fórmula (Ic-1) se hace reaccionar con $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XXXI) que después se hace reaccionar en una etapa posterior con $\text{W}_8\text{-CN}$, en donde W_8 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano.

Los compuestos de Fórmula (Ic) en donde R^3 es C_{1-6} alquilo sustituido con 3,3-dimetil-morfolina pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 8A más abajo

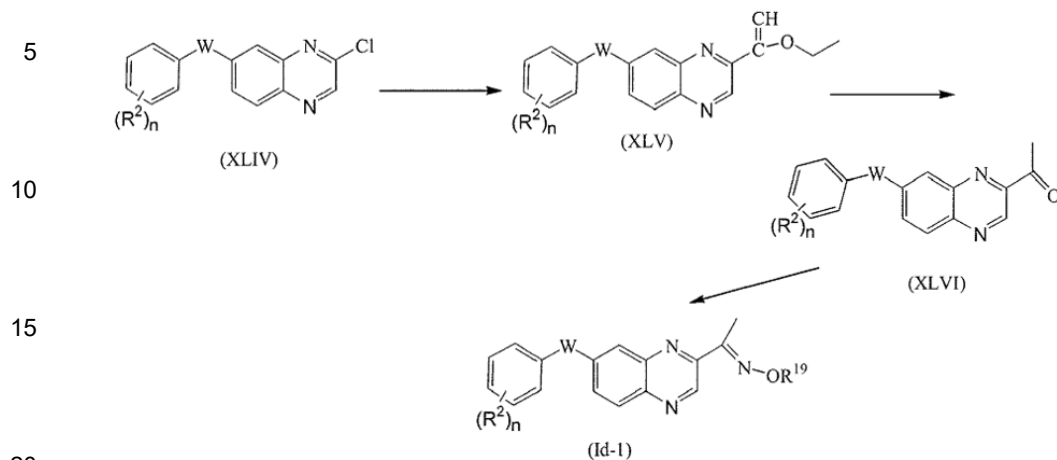
Esquema 8A



En el Esquema 8A, un compuesto de Fórmula (Ic-3) se hace reaccionar con 2-amino-2-metil-1-propanol en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH y en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N -dimetilformamida lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XXXII) del cual el resto NH_2 está protegido por un grupo protector adecuado P , tal como por ejemplo $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$, mediante la reacción, por ejemplo, con di-terc-butil dicarbonato en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, y una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO_3 , lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XXXIII). En la siguiente etapa, el intermediario se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, y una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina lo que resulta en un intermediario de Fórmula (XXXIV) que se convierte en un intermediario de Fórmula (XXXV) mediante la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. El intermediario de Fórmula (XXXV) se convierte en un compuesto de Fórmula (Ic-4) mediante la reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N -diisopropiletilamina y trietilamina en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde Y representa $-\text{CR}^{18}=\text{N-OR}^{19}$, esos compuestos se representan por la Fórmula (Id), pueden prepararse como en el Esquema 9.

Esquema 9



25

30

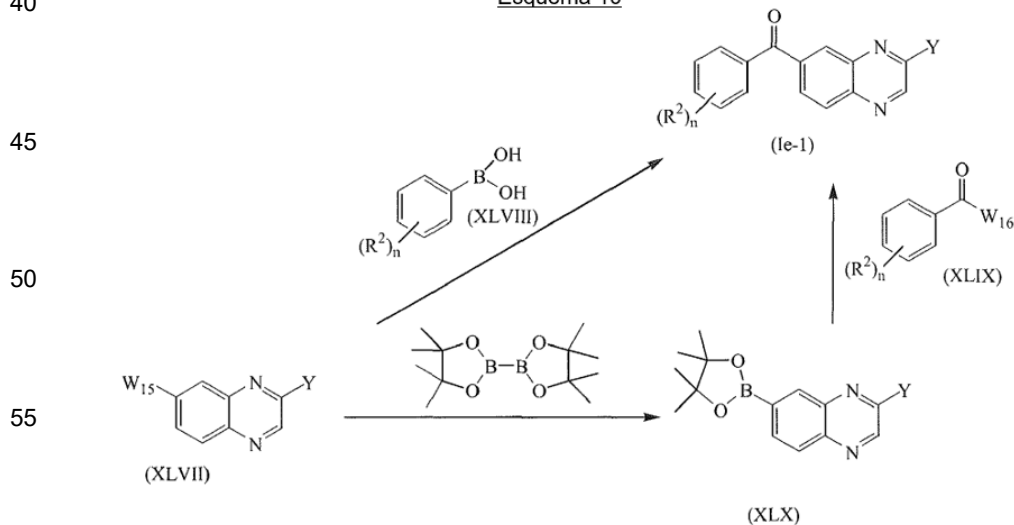
En el Esquema 9, un intermediario de Fórmula (XLIV) se hace reaccionar con tributil(1-etoxivinil)estaño, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) opcionalmente en presencia de yoduro de cobre y un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, seguido por la reacción del intermediario resultante de Fórmula (XLV) con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetona. El intermediario de Fórmula (XLVI) obtenido reacciona después con R¹⁹-O-NH₂ en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo piridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol, que resulta en un compuesto de Fórmula (Id-1). Un intermediario de Fórmula (XLIV) preferido es el intermediario de Fórmula (XIX).

35

Un intermediario de Fórmula (XLVI) puede convertirse además en un compuesto de Fórmula (I) en donde E es un enlace directo y D es 3-metil-oxazol u oxazol, mediante la reacción con isocianuro de 1-metil-1-tosilmetilo o isocianuro de tosilmétilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo dicarbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol.

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde W es -C(R^{3a}R^{3b})-, esos compuestos se representan por la Fórmula (Ie) y pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1.

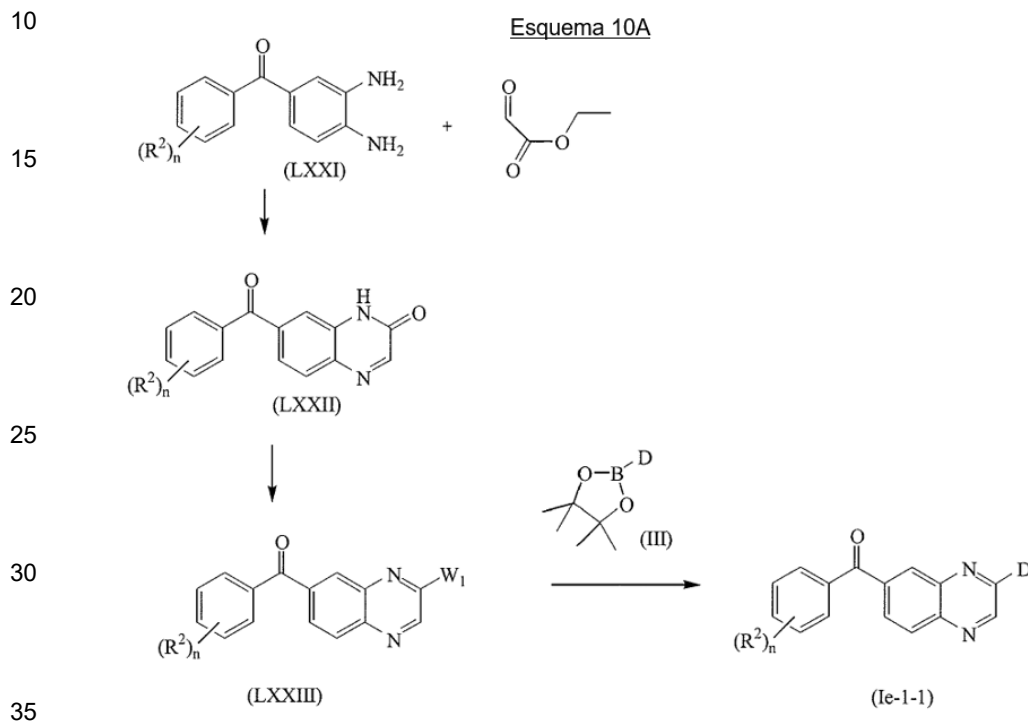
Esquema 10



En el Esquema 10, un compuesto de Fórmula (Ie-1) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XLVII) en donde W₁₅ representa un grupo adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo PdCl₂dppf, en presencia de una base, tal como por ejemplo acetato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, seguido por la reacción del intermediario resultante de Fórmula (XLIX) con un intermediario de Fórmula (XLVIII) en donde W₁₆ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de un catalizador, tal

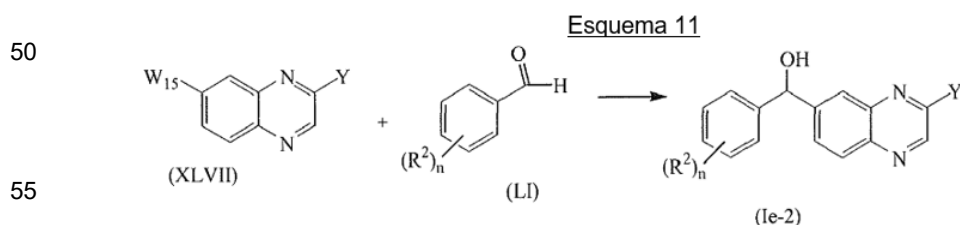
como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Un compuesto de Fórmula (Ie-1) también se puede preparar mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XLVII) con un intermediario de Fórmula (XLVIII) en presencia de CO como un reactivo, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo triciclohexilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10A.



En el Esquema 10A, un intermediario de Fórmula (LXXI) se hace reaccionar con una solución de etilgloxalato, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol y similares, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LXXII). El intermediario de Fórmula (LXXII) se hace reaccionar después con un agente introductor del grupo saliente, tal como por ejemplo oxiclورو de fósforo, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LXXIII), que se hace reaccionar después con un intermediario de Fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un solvente o una mezcla de solventes adecuados, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua, para dar un compuesto de Fórmula (Ie-1-1).

Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11.

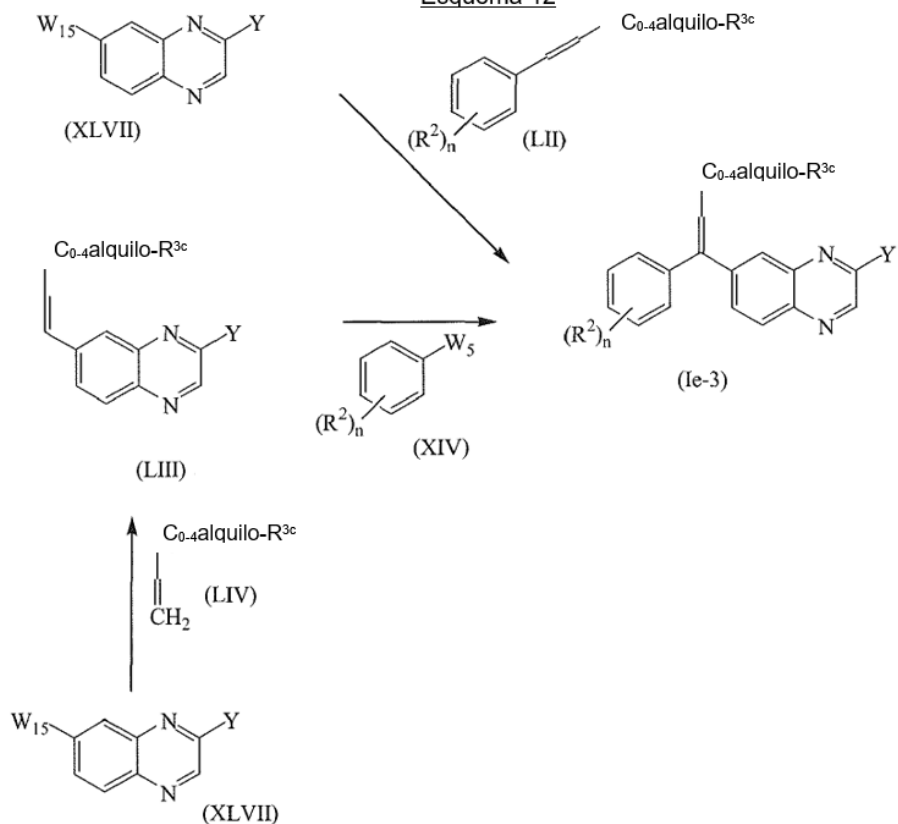


En el Esquema 11, un intermediario de Fórmula (XLVII) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (LI) en presencia de cloruro de isopropilmagnesio para preparar el derivado de cloruro de magnesio de XLVII y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 12.

65

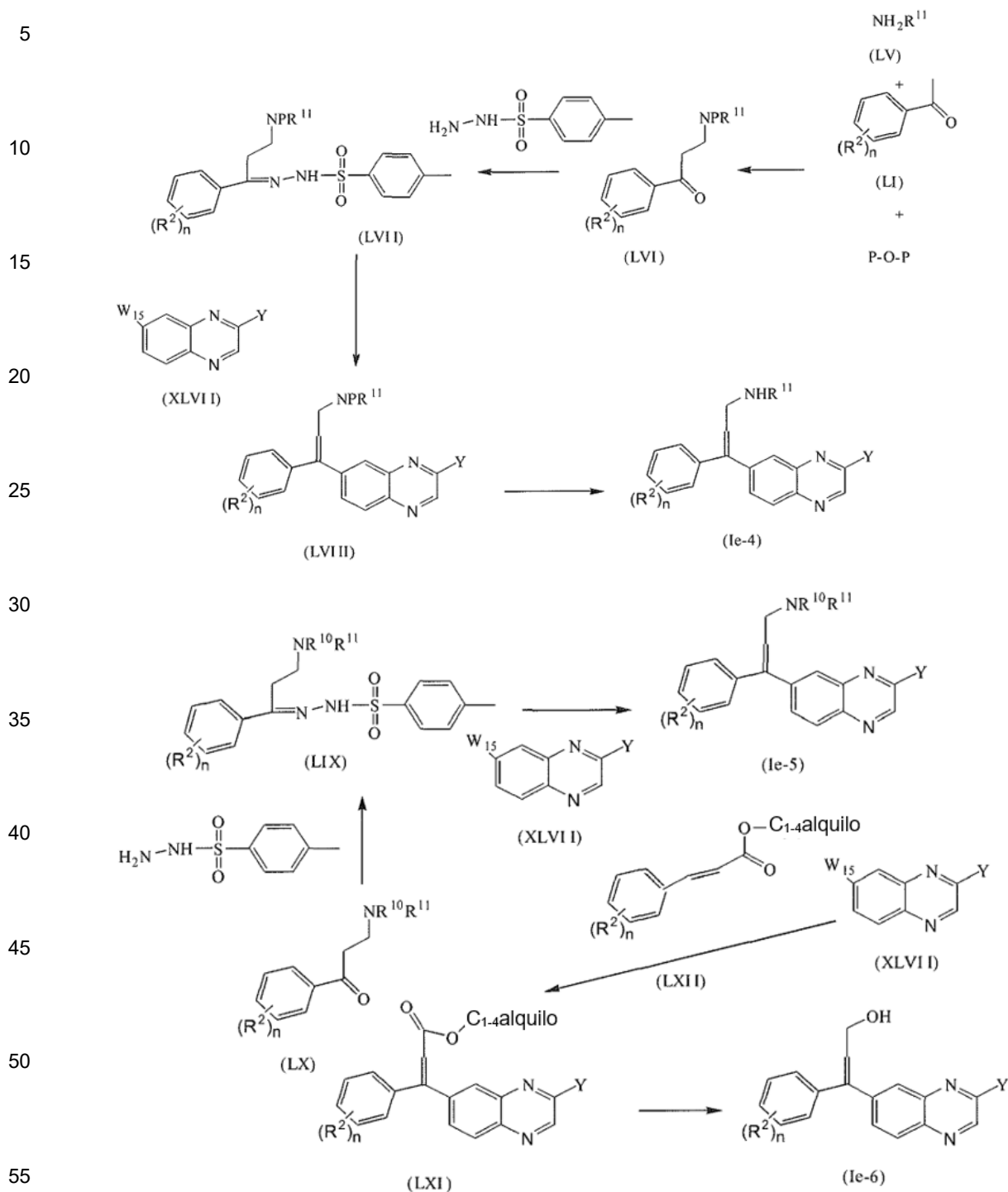
Esquema 12



En el Esquema 12, los intermediarios de Fórmula (XLVII) reaccionan con un intermediario de Fórmula (LII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), una base adecuada, tal como por ejemplo acetato de potasio, y bromuro de tetrabutilamonio como base sólida, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, para dar un compuesto de Fórmula (Ie-3). Los compuestos de Fórmula (Ie-3) también se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XLVII) con un intermediario de Fórmula (LIV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo tri-*o*-tolilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LIII), que puede reaccionar después con un intermediario de Fórmula (XIV) en donde W_5 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), una base adecuada, tal como por ejemplo acetato de potasio, y bromuro de tetrabutilamonio como base sólida, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 13.

Esquema 13

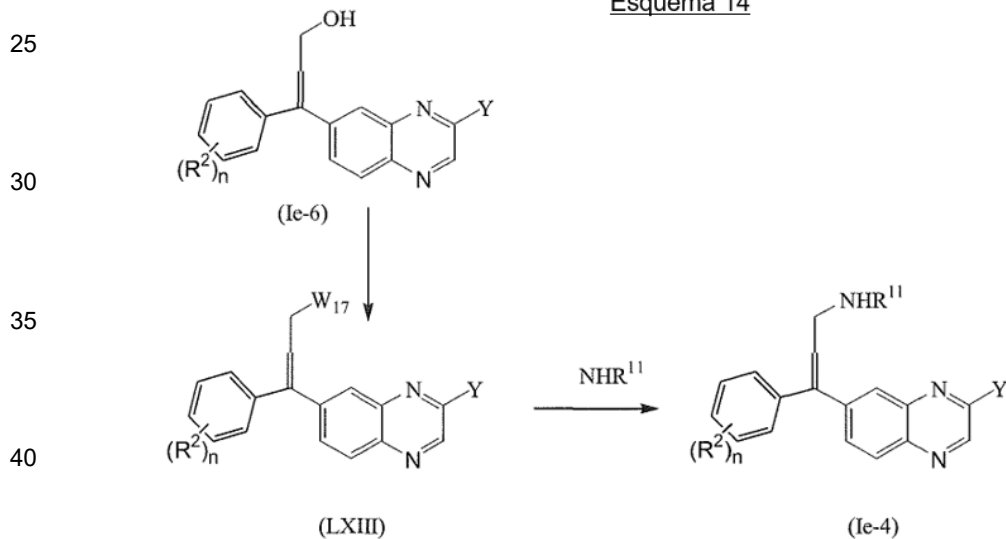


En el Esquema 13, un intermediario de Fórmula (LV) preferentemente en su forma de sal, por ejemplo forma de sal de HCl, y (LI) reaccionan con paraformaldehído en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, después un agente adecuado P-O-P para introducir un grupo protector adecuado P, tal como por ejemplo -C(=O)-O-C(CH₃)₃ en donde P-O-P es (CH₃)₃C-O-C(=O)-O-C(=O)-O-C(CH₃)₃, se añade en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LVI), que se hace reaccionar después con p-toluensulfonylhidrazida en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, para dar un intermediario de Fórmula (LVII). El intermediario de Fórmula (LVII) se hace reaccionar después con un intermediario de Fórmula (XLVI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por

ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de litio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LVIII), los isómeros E y Z de las cuales pueden separarse mediante técnicas de separación apropiadas como cromatografía en columna. El intermediario de Fórmula (LVIII) se puede convertir luego en un compuesto de Fórmula (Ie-4) mediante desprotección en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol. Un compuesto de Fórmula (Ie-5) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (LX) con p-toluensulfonhidrazida en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dietiléter y agua, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LIX), los isómeros E y Z de las cuales pueden separarse mediante técnicas de separación apropiadas como cromatografía en columna. El intermediario de Fórmula (LIX) puede reaccionar después con un intermediario de Fórmula (XLVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de litio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, que resulta en un compuesto de Fórmula (Ie-5). Un compuesto de Fórmula (Ie-6) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (LXI) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. El intermediario de Fórmula (LXI) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XLVII) con un intermediario de Fórmula (LXII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo tri-o-tolilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 14.

Esquema 14



45

En el Esquema 14, un compuesto de Fórmula (Ie-6) se hace reaccionar con un agente introductor del grupo saliente, tal como por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LXIII) en donde W_{17} representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, cloro, que se hace reaccionar después con NHR^{11} en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, para dar un compuesto de Fórmula (Ie-4).

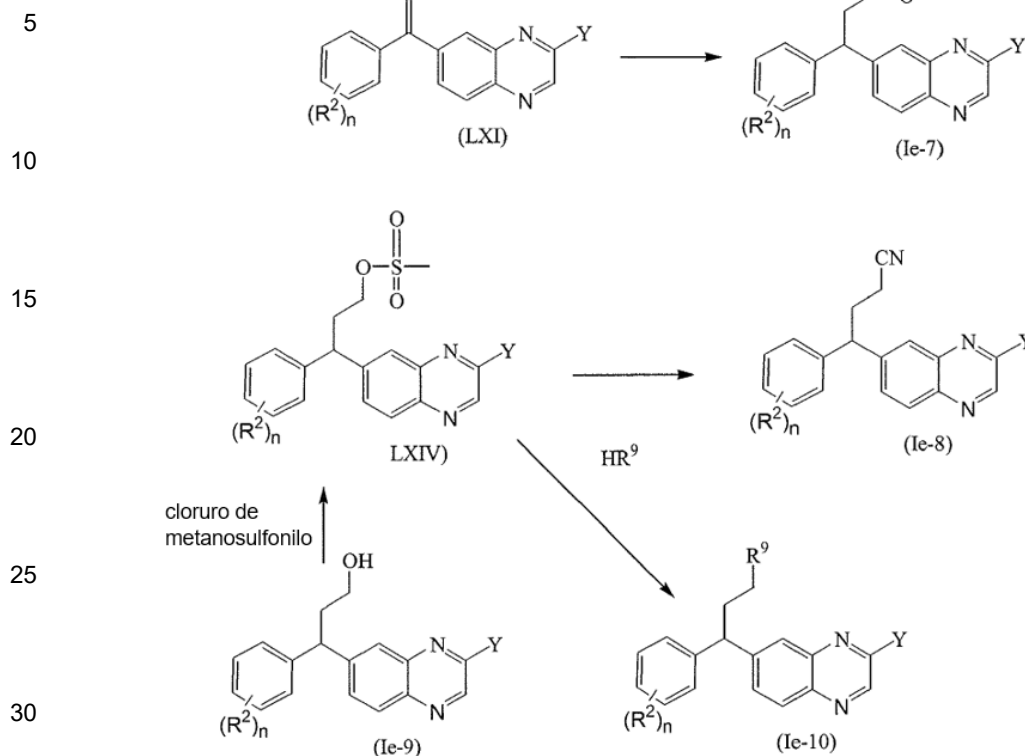
Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 15.

55

60

65

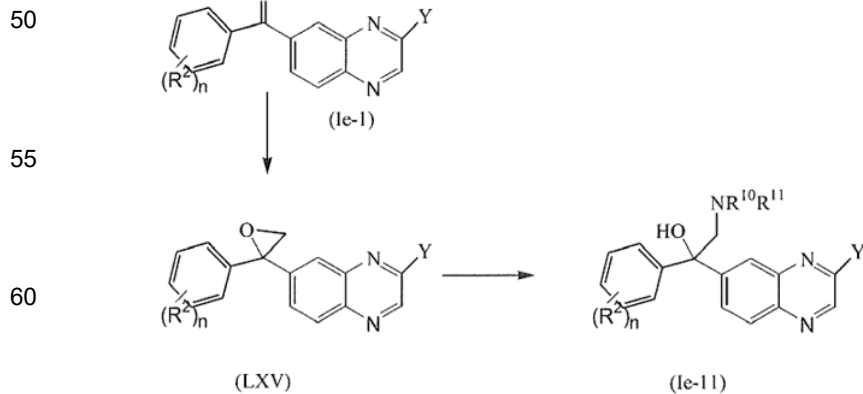
Esquema 15



35 En el Esquema 15, un compuesto de Fórmula (Ie-7) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (LXI) con magnesio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Un compuesto de Fórmula (Ie-8) se prepara mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (LXIV) con cianuro de potasio en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. El intermediario de Fórmula (LXIV) se prepara mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (Ie-9) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. (Ie-9) pueden prepararse mediante reducción de (Ie-6) por ejemplo usando LiAlH₄, en un solvente aprótico tal como THF. El intermediario de Fórmula (LXIV) se convierte en un compuesto de Fórmula (Ie-10) mediante la reacción con HR⁹ en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

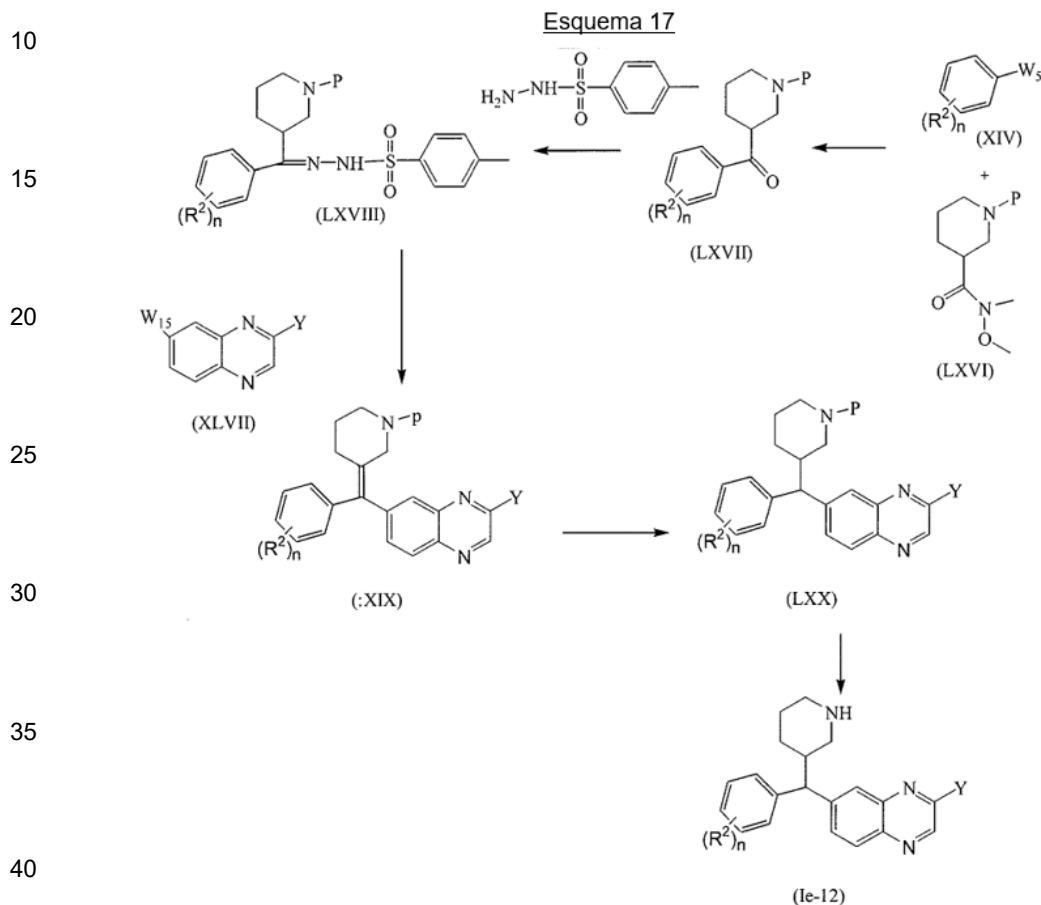
45 Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 16.

Esquema 16



En el Esquema 16, un compuesto de Fórmula (Ie-1) se hace reaccionar con yoduro de trimetilsulfonio en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo terc butóxido de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetoximetano y dimetilsulfóxido lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LXV), que puede convertirse en un compuesto de Fórmula (Ie-11) mediante la reacción con $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol y similares.

Los compuestos de Fórmula (Ie) pueden prepararse además de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 17.

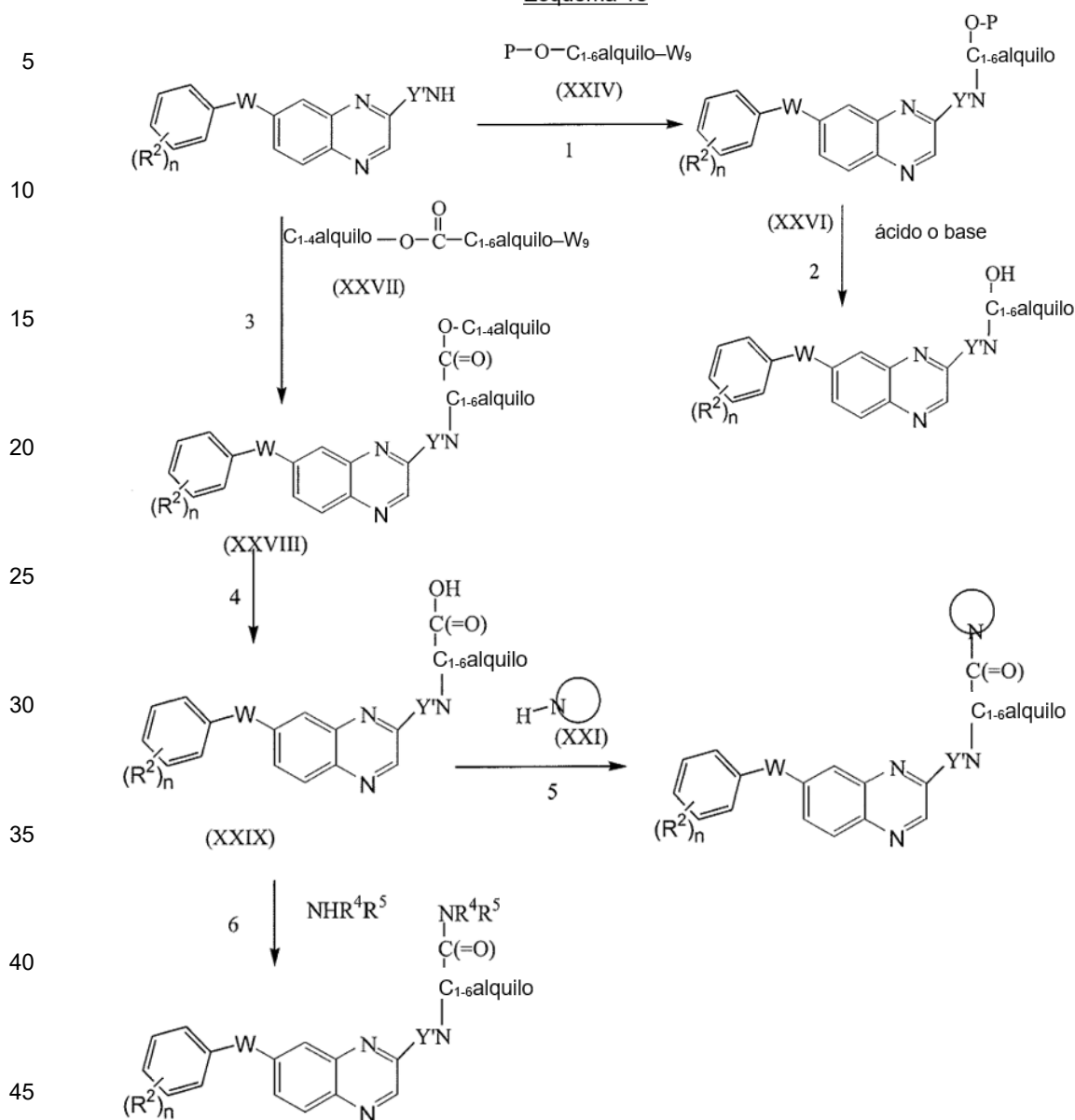


En el Esquema 17, un intermediario de Fórmula (XIV) como se definió anteriormente, y (LXVI) en donde P representa un grupo protector adecuado como se definió anteriormente, se hace reaccionar con butillitio en hexano en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dietiléter o mezclas de estos lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LXVII), que se hace reaccionar después con p-toluensulfonhidrazida en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, para dar un intermediario de Fórmula (LXVIII). El intermediario de Fórmula (LXVIII) se hace reaccionar después con un intermediario de Fórmula (XLVII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de litio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, lo que resulta en un intermediario de Fórmula (LXIX). El intermediario de Fórmula (LXIX) se convierte después en un intermediario de Fórmula (LXX) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol. El intermediario de Fórmula (LXX) se puede convertir luego en un compuesto de Fórmula (Ie-12) mediante la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol.

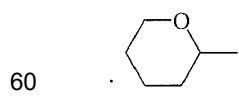
Como ya se mostró anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) o algunos de los intermedios descritos anteriormente se pueden preparar desprotegiendo los compuestos protegidos correspondientes. Otras reacciones de protección-desprotección se muestran en el siguiente Esquema de reacción 18.

65

Esquema 18



50 En el Esquema 18, el resto Y'N representa un resto -E-D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa hidroxic₁₋₆alquilo pueden prepararse mediante desprotección de un intermediario de Fórmula (XXVI) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente des-sililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahydrofurano (Etapa 2). Los intermediarios de Fórmula (XXVI) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es hidrógeno con un intermediario de Fórmula (XXIV) en donde W₉ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) o



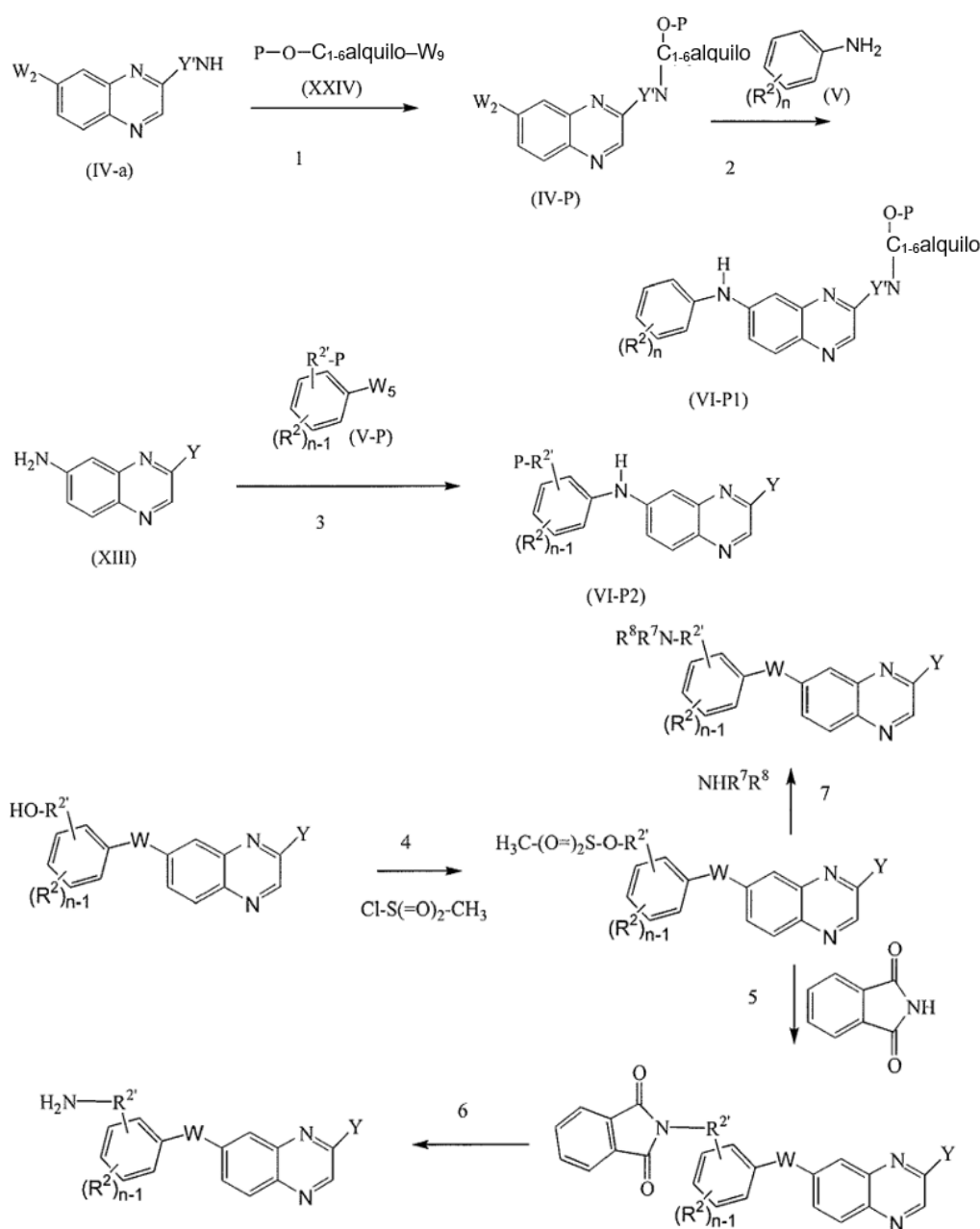
65 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo (Etapa 1). Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶ en donde R⁶ es un anillo que contiene nitrógeno apropiado unido al resto C(=O) a través del átomo de nitrógeno pueden prepararse mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XXIX) con un intermediario de Fórmula (XXI) en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como, 1-hidrox-

benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl (Etapa 5). Los intermediarios de Fórmula (XXIX) pueden prepararse mediante la reacción de un intermediario de Fórmula (XXVIII) con LiOH en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o agua (Etapa 4). Los intermediarios de Fórmula (XXVIII) pueden prepararse como se muestra en la Etapa 3 con un intermediario de Fórmula (XXVII) en donde W_9 es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

La Etapa 6 representa la preparación de compuestos de Fórmula (I) comenzando a partir de un intermediario de Fórmula (XXIX) mediante la reacción con NHR^4R^5 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como 1-hidroxibenzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Otras reacciones de protección-desprotección también pueden ser útiles como se describe en el siguiente Esquema de reacción 19.

Esquema 19

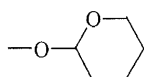


En el Esquema 19, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.
- 5 2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilofosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.
- 10 3: en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilofosfina], y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.
- 4: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.
- 5: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona.
- 15 6: en presencia de monohidrato de hidrazina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol.
- 7: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

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

25



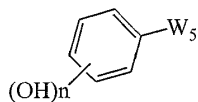
30 o $O-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ o $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ o $-CH_2-O-CH_2-CH_2-Si(CH_3)_3$. También se considera que el experto puede reconocer las condiciones de reacción de desprotección más factibles, tal como por ejemplo ácidos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o sales adecuadas, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio. También se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte experimental a continuación.

35 También se considera que el experto puede reconocer que cuando R^1 representa $C(=O)$ -morfolinilo, dicho R^1 pueden prepararse a partir de $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-SO_2-4$ -metilfenilo, en presencia de hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. O que cuando R^1 representa $-NH-C(=O)$ -morfolinilo, dicho R^1 pueden prepararse a partir de $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ en presencia de morfolina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona. O que cuando R^1 representa hidroxil C_{1-6} alquilo, por ejemplo $-CH_2-CH_2-OH$, dicho R^1 puede prepararse a partir del intermediario alcocarbonilo correspondiente, por ejemplo $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, en presencia de Dibal-H 1M en hexano, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

40

45 La presente invención también comprende compuestos deuterados. Estos compuestos deuterados pueden prepararse usando los intermediarios deuterados apropiados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo, un intermediario de Fórmula (IV-a)

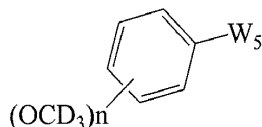
45



50

puede convertirse en un intermediario de Fórmula (IV-b)

55



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

Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden convertir entre sí mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales.

65

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa tetrahidropirranilo puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno, mediante la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dioxano, o un alcohol, por ejemplo, metanol, isopropanol y similares.

5

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan monohaloalquilo, pueden convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquilo sustituido con un resto del anillo como se define en la presente anteriormente mediante el intermediario de Fórmula (XXI) y enlazado al resto C₁₋₆alquilo por el átomo de nitrógeno, mediante la reacción con un intermediario de Fórmula (XXI) opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o K₂CO₃ o hidruro de sodio, y opcionalmente en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquil-OH, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquil-F mediante la reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano y en presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tal como por ejemplo etanol. Igualmente, un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ o R⁹ en donde dicho R⁶ o R⁹ es sustituido con OH, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ o R⁹ en donde dicho R⁶ o R⁹ es sustituido con F, mediante la reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

10

15

20

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ o R⁹ en donde dicho R⁶ o R⁹ es sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ o R⁹ en donde dicho R⁶ o R⁹ es sustituido con -CH₂-OH, mediante la reacción con LiAlH₄ en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

25

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con amino, mediante la reacción con monohidrato de hidrazina en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol.

30

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

35

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con halo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan C₁₋₆alquilo sustituido con NR⁴R⁵ o NR¹⁰R¹¹, mediante la reacción con NHR⁴R⁵ o NHR¹⁰R¹¹, ya sea usando tal amino en gran exceso o en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-pirrolidinona.

40

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ representa polihaloC₁₋₆alquilo o polihidroxiC₁₋₆alquilo o C₁₋₆alquilo o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, mediante la reacción con polihaloC₁₋₆alquil-W o polihidroxiC₁₋₆alquil-W o C₁₋₆alquil-W o W-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o W-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K₂CO₃ o trietilamina o 4-dimetilamino-piridina o diisopropilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

45

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno puede convertirse además en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ representa C₁₋₆alquil-OH, mediante la reacción con W-C₁₋₆alquil-O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y, después seguido por una reacción con un agente desililante adecuado tal como fluoruro de tetrabutilamonio.

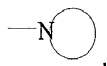
50

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno, también se puede convertir en el compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ representa etilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, mediante la reacción con C₁₋₆alquil-vinilsulfona, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o mediante la reacción con C₁₋₆alquil-2-bromoetilsulfona en presencia de un agente desprotonante adecuado, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilformamida.

55

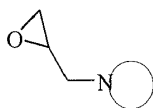
Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno puede convertirse además en un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ representa -CH₂-CHOH-CH₂

60



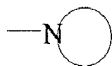
por reacción con

65



5

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



10

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

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

25

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ o R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, en donde dicho R⁶ o dicho R⁹ es no sustituido, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde dicho R⁶ o dicho R⁹ es sustituido con C₁₋₆alquilo, mediante la reacción con W-C₁₋₆alquilo en donde W es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada. Tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

30

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ o R³ representan hidroxilC₁₋₆alquilo, puede convertirse en el compuesto de carbonilo correspondiente, mediante la reacción con periodinano Dess-Martin, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

35

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ o R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹, en donde dicho R⁶ o dicho R⁹ es sustituido con C₁₋₆alquil-halo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde dicho R⁶ o dicho R⁹ es sustituido con C₁₋₆alquil-CN, mediante la reacción con cianuro de sodio, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o un alcohol, por ejemplo etanol.

40

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ representa C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶ en donde dicho R⁶ es no sustituido o en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ en donde dicho R⁹ es no sustituido, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁶ o R⁹ es sustituido con -CH₃ o -CH(CH₃)₂, mediante la reacción con formaldehído o acetona y NaBH₃CN, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol.

45

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con OH o en donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con OH, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde el sustituyente R⁶ o R⁹ es sustituido con C₁₋₆alquilo, mediante la reacción con W-C₁₋₆alquilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con C₁₋₆alquilo o en donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con C₁₋₆alquilo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde el sustituyente R⁶ o R⁹ es sustituido con -OH mediante la reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico.

50

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con halo o en donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con halo puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde el sustituyente R⁶ o R⁹ es sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ mediante la reacción con NHR¹⁴R¹⁵ en un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metilpirrolidinona. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con COOH, mediante la reacción con LiOH en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con COOH, pueden convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NHCH₃ o -C(=O)NR¹⁰R¹¹, mediante la reacción con NH(Si(CH₃)₃)₂ o MeNH₃⁺Cl⁻ o NHR¹⁰R¹¹ en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina y un solvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con COOH, puede convertirse además en un compuesto de

65

Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-N(CH₃)(OCH₃) mediante la reacción con metilmetoxiamina, en presencia de carbonildiimidazol y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con



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



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

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₃alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₃alquilo sustituido con -C(CH₃)₂-OH, mediante la reacción con yodometano y polvo de Mg, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo dietiléter o tetrahidrofurano.

25 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₅alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -OH, mediante la reacción con LiAlH₄ en un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

30 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₅alquilo sustituido con -OH, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₅alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo mediante la reacción con Cl-C(=O)-C₁₋₆alquilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

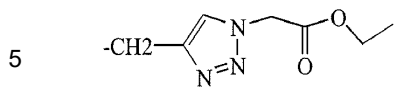
35 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa -CH₂-CH=CH₂, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa -CH₂-CHOH-CH₂-OH, mediante la reacción con permanganato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₄alquilo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -C(C₁₋₄alquil)=N-OH, mediante la reacción con hidroxilamina, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo piridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

40 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con NH₂, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-C(=O)-R⁶ o con -NH-C(=O)-C₁₋₆alquilo o con -NH-C(=O)-polihidroxipoliC₁₋₆alquilo o con -NH-C(=O)-polihaloC₁₋₆alquilo o con -NH-C(=O)-polihidroxipoliC₁₋₆alquilo, mediante la reacción con el análogo de COOH correspondiente, por ejemplo R⁶-COOH o CF₃-C(CH₃)(OH)-COOH y similares, en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propil)carbodiimida opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con NH₂, puede convertirse además en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con NH-C(=O)-CF₃, mediante la reacción con anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con NH₂, puede convertirse además en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-poliC₁₋₆alquilo, por ejemplo -NH-CH₂-CH₂-F, mediante la reacción con poliC₁₋₆alquil-W, con W como se definió anteriormente, por ejemplo yodo-2-fluoroetano, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dioxano.

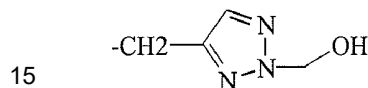
55 Dichos compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con NH₂ puede convertirse además en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-R⁶ o -N(R⁶)₂ en donde R⁶ representa por ejemplo oxetano, mediante la reacción con el R⁶ apropiado en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano.

60 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con ciano, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ representa C₁₋₆alquilo sustituido con tetrazolilo mediante la reacción con azida de sodio, y NH₄⁺Cl⁻ en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 representa $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 representa



10 mediante la reacción con azidoacetato de etilo en presencia de CuI y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 representa $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 representa



20 mediante la reacción con azida de sodio y formaldehído, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo CuSO_4 y L ascorbato de sodio, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano.

25 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 representa C_{2-6} alquino, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 representa C_{2-6} alquino sustituido con R^9 , mediante la reacción con $\text{W}-\text{R}^9$ en donde W es como se definió anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un catalizador adecuado tal como CuI , una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.

30 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 comprende R^9 sustituido con halo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 comprende R^9 sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ mediante la reacción con $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$ en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidiona.

35 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 comprende C_{2-6} alquino, puede ser hidrogenado en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 comprende C_{2-6} alquilo en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilacetato.

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 comprende C_{2-6} alquino, puede ser hidrogenado en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 comprende C_{2-6} alqueno en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo catalizador Lindlar, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilacetato.

40 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 representa C_{1-6} alquilo sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{alquil})_2$ puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 representa C_{1-6} alquilo sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ mediante la reacción con bromotrimetilsilano en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

45 Los compuestos de Fórmula (I) en donde el sustituyente R^9 es sustituido con $=\text{O}$, puede convertirse en el sustituyente R^9 reducido correspondiente mediante la reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiAlH_4 en un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

50 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 comprende $-\text{NHR}^{10}$ puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 comprende $-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, mediante la reacción con el C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con $\text{W}-\text{C}(=\text{O})$ correspondiente en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

55 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^3 representa C_{1-6} alquilo sustituido con NR^{10} (bencilo) puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^3 representa C_{1-6} alquilo sustituido con NHR^{10} , mediante la reacción con 1-cloroetilcloroformiato en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano

60 Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 representa piperidina no sustituida, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^1 representa 1-metil-piperidina, mediante la reacción con yodometano en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 representa hidrógeno puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R^1 representa C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, mediante la reacción con C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con W en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

65

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R² representa halo, por ejemplo bromo, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R² representa ciano, mediante la reacción con cianuro de zinc, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃ y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

5

Dichosustituyente R² que es ciano puede convertirse en -CH₂-NH₂ por hidrogenación en presencia de NH₃ y níquel.

10

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R² representa -OCH₃ puede convertirse en compuestos de Fórmula (I) en donde R² representa -OH mediante la reacción con tribromuro de boro en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Los compuestos de Fórmula (I) en donde R² representa -OH puede convertirse en compuestos de Fórmula (I) en donde R² representa -OCH₃ mediante la reacción con yoduro de metilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

15

Los compuestos de Fórmula (I) en donde R² representa hidrógeno, puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) en donde R² representa -CHOH-CF₃ mediante la reacción con hemiacetal etílico del trifluoroacetaldehído.

20

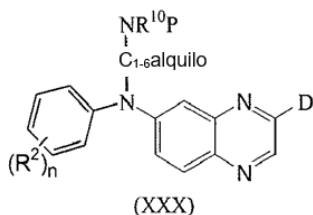
Para las reacciones de conversión, también se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte experimental a continuación.

Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, cuyo proceso comprende:

25

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

30



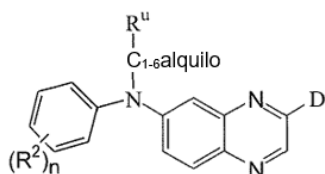
35

o

40

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

45



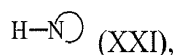
50

(IX) : R^u es -O-(S=O)₂-CH₃

(IX') : R^u es Cl

55

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

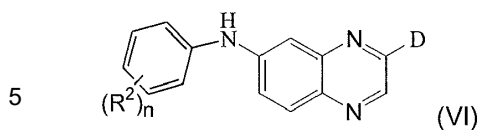


60

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

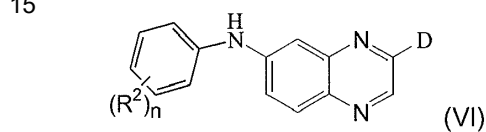
(iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):

65



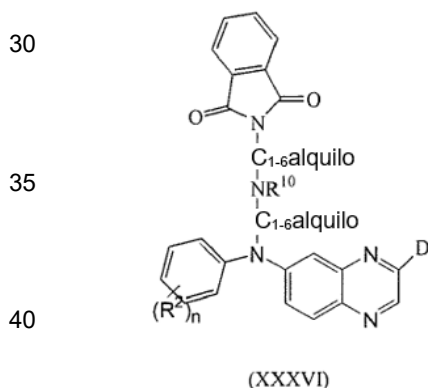
10 o una forma protegida de la misma, con un compuesto de Fórmula $W_6-C_{1-6}alquil-NR^{10}P$ en donde P representa un grupo protector adecuado y W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, seguido por la eliminación de P y opcionalmente la eliminación de cualquier otro grupo protector presente; o

15 (iv) la reacción de un compuesto de la Fórmula (VI):



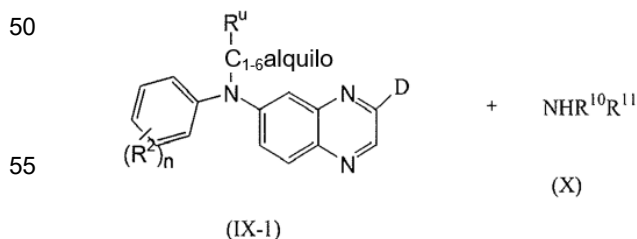
25 o uno protegido del mismo, con un compuesto de Fórmula $W_6-C_{1-6}alquil-NHR^{10}$ en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida;

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



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

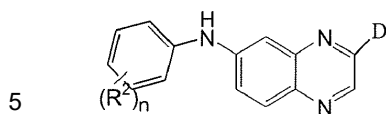
(vi) la reacción de un compuesto de Fórmula (IX-1) en donde R^u representa $-O-S(=O)_2-CH_3$,



60 con un intermediario de Fórmula (X) en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

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

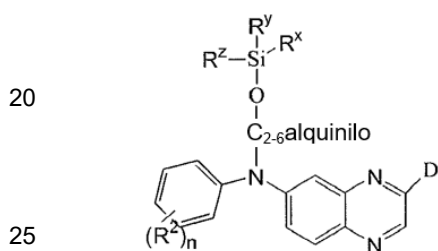
65



(VI)

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

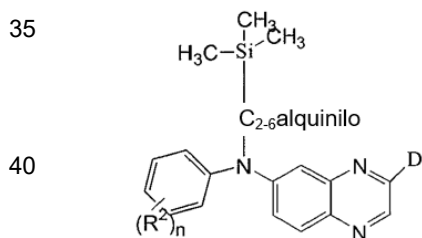
15 (viii) la reacción de un compuesto de Fórmula (VIII') en donde R^x y R^y representan C_{1-4} alquilo, y R^z representa C_{1-4} alquilo o fenilo,



(VIII')

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

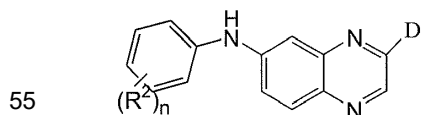
(viii) desproteger un compuesto de Fórmula (XXXXII)



(XXXXII)

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

50 (ix) la reacción de un compuesto de Fórmula (VI)

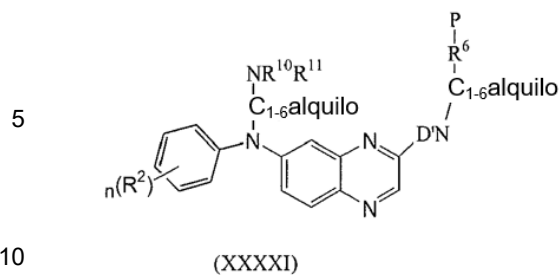


(VI)

60 con di(C_{1-6} alquil)vinilfosfonato en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

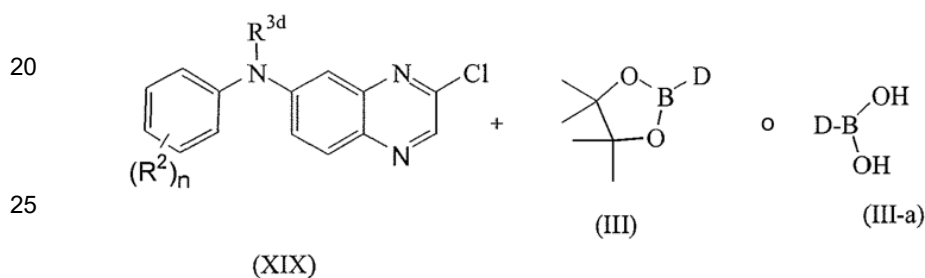
(x) desproteger un compuesto de Fórmula (XXXXI) en donde el resto D'N representa un resto D en donde el resto D contiene a átomo de nitrógeno

65



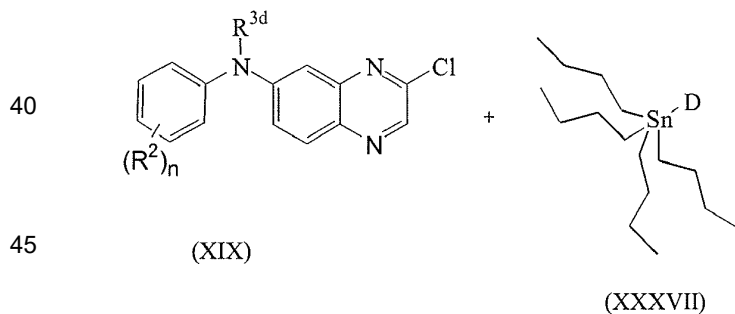
en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

(xi) la reacción de un compuesto de Fórmula (XIX) con un compuesto de Fórmula (III) o (III-a)



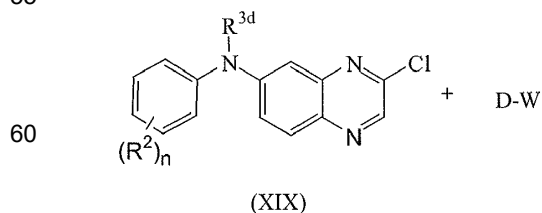
30 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0)), un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter o dioxano o agua;

35 (xi-1) la reacción de un compuesto de Fórmula (XIX) con un compuesto de Fórmula (XXXVII)



50 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o tolueno.

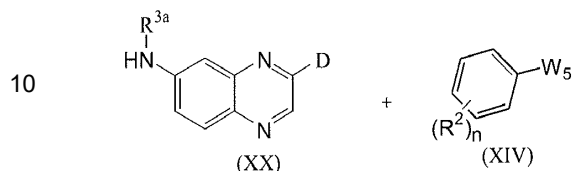
(xi-2) la reacción de un compuesto de Fórmula (XIX) con D-W, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, yodo y similares,



65

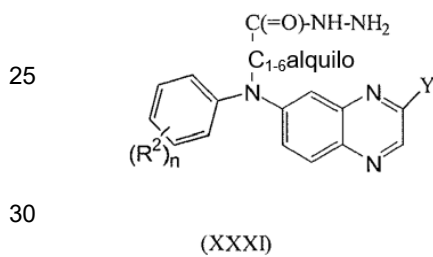
en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilo)fosfina paladio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de zinc para generar in situ una especie organometálica reactiva, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

- 5 (xii) la reacción de un compuesto de Fórmula (XX) en donde R^{3a} representa C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, con un compuesto de Fórmula (XIV)



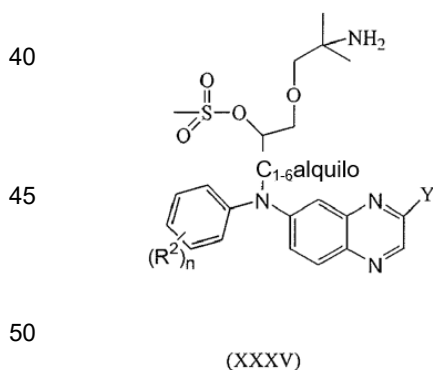
15 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilideno acetona) dipaladio (0)), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilofosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter;

- 20 (xiii) la reacción de un compuesto de Fórmula (XXXI)



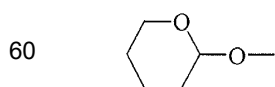
30 con W₈-CN, en donde W₈ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO₃, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano;

- 35 (xiv) la reacción de un compuesto de Fórmula (XXXV)



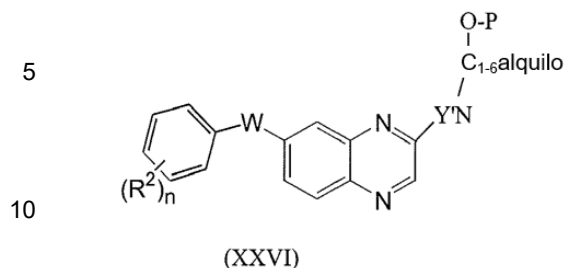
45 con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, en presencia de un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol;

- 50 (xv) desproteger un compuesto de Fórmula (XXVI) en donde P representa un grupo protector adecuado tal como por ejemplo -O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) o



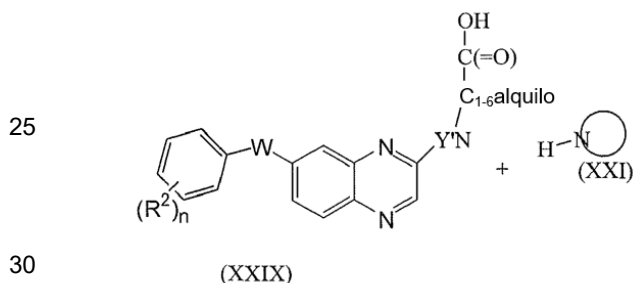
65

y en donde Y'N representa un resto -E-D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno



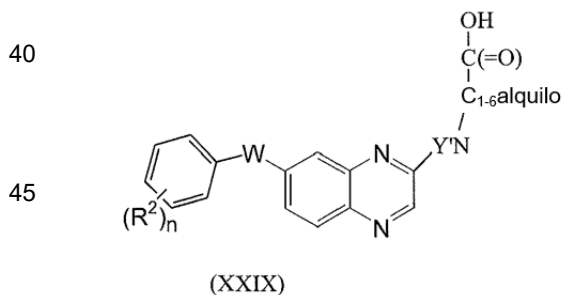
15 en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente des-sililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un solvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, o tetrahidrofurano;

20 (xvi) la reacción de un compuesto de Fórmula (XXIX) en donde Y'N representa un resto -E-D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno, con un compuesto de Fórmula (XXI)



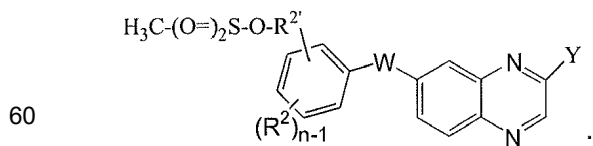
35 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como, 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl;

(xvii) la reacción de un compuesto de Fórmula (XXIX) en donde Y'N representa un resto -E-D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno



50 con NHR⁴R⁵ en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano;

55 (xvii) hacer reaccionar el compuesto a continuación

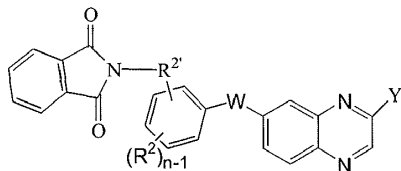


con NHR^7R^8 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

(xviii) desproteger el compuesto a continuación

5

10

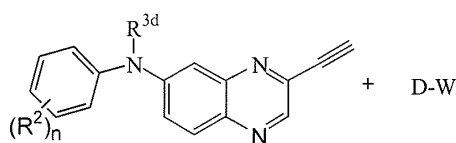


en presencia de monohidrato de hidrazina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

15

(xix) la reacción de un compuesto de Fórmula (XLI) con D-W

20



(XLI)

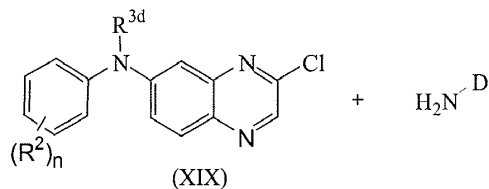
25

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

30

(xx) la reacción de un compuesto de Fórmula (XIX) con D-NH₂

35



(XIX)

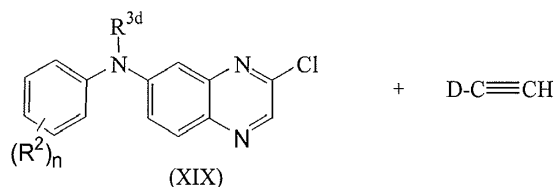
40

en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo (tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0)), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano;

45

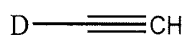
(xxi) la reacción de un compuesto de Fórmula (XIX) con

50



(XIX)

55

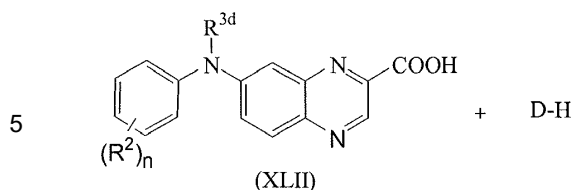


en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida

60

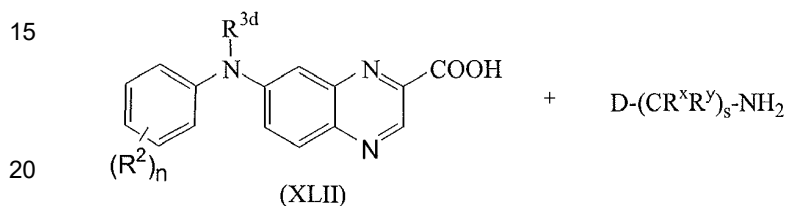
(xxii) la reacción de un compuesto de Fórmula (XLII) con D-H

65



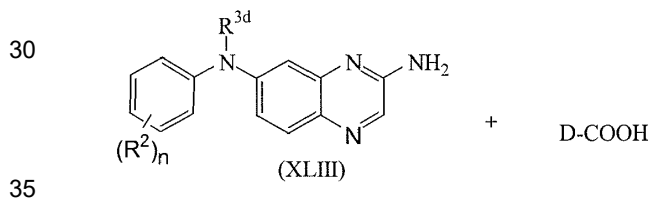
10 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno

(xxiii) la reacción de un compuesto de Fórmula (XLII) con $D-(CR^xR^y)_s-NH_2$



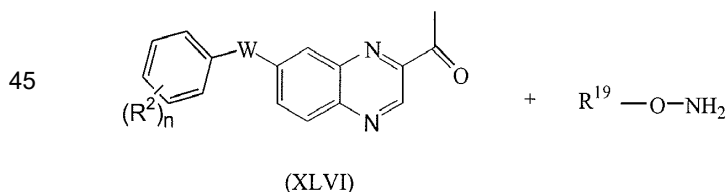
25 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno,

(xxiv) la reacción de un compuesto de Fórmula (XLIII) con D-COOH



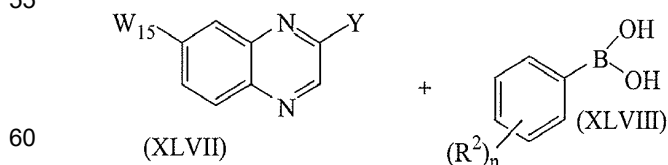
40 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados tal como por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno

(xxv) la reacción de un compuesto de Fórmula (XLVI) con $R^{19}-O-NH_2$



en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo piridina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol,

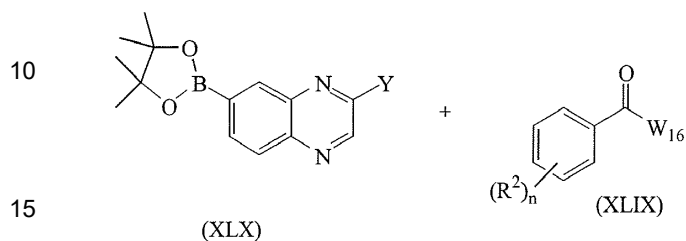
(xxvi) la reacción de un compuesto de Fórmula (XLVII) con un compuesto de Fórmula (XLVIII)



65

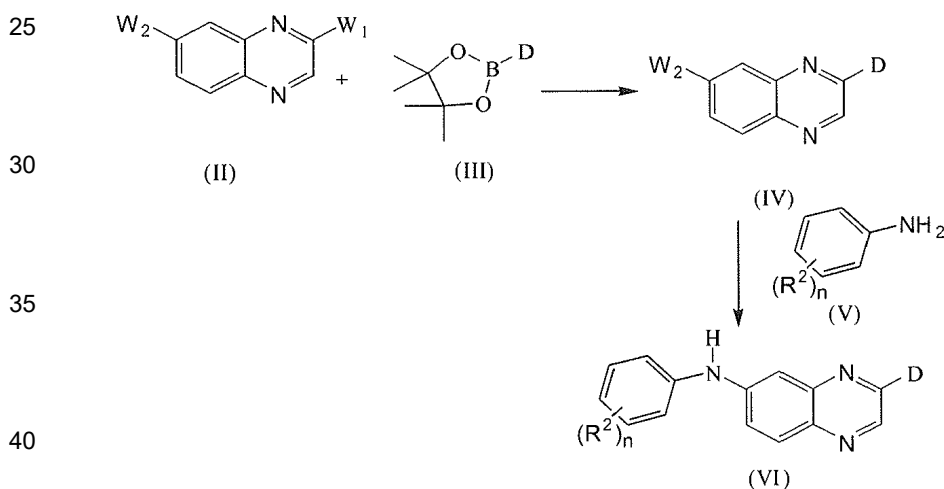
en presencia de CO como un reactivo, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio(II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo triciclohexilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno

5 (xxvii) la reacción de un compuesto de Fórmula (XLX) con un compuesto de Fórmula (XLIX) en donde W_{16} representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares,



en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un solvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano en donde las variables son como se definen en la presente, y opcionalmente después de convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I).

Una modalidad adicional es un proceso para la síntesis de un compuesto de Fórmula (VI) en donde:



45 1) un compuesto de Fórmula (II) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un solvente o una mezcla de solventes adecuados, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua; en donde W_1 y W_2 , cada uno representa independientemente un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo; y después

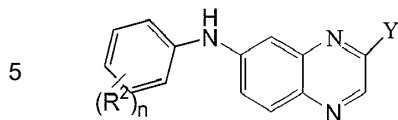
50 2) un compuesto de Fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermediario de Fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como terc-butóxido de sodio o Cs_2CO_3 , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina],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

55 en donde opcionalmente el intermediario de Fórmula (II) en donde W_1 es cloro y W_2 es bromo se prepara mediante la reacción de 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona con oxiclورو de fósforo, o alternativamente con cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo tolueno; o vice versa, en donde un compuesto de Fórmula (II) se hace reaccionar primero con un intermediario de Fórmula (V) y después reacciona con un intermediario de Fórmula (III) usando los métodos descritos anteriormente.

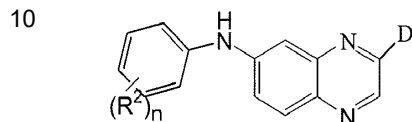
60 En una modalidad adicional la invención proporciona un nuevo intermediario. En una modalidad la invención proporciona un nuevo intermedio de la Fórmula descrita anteriormente. En otra modalidad la invención proporciona un nuevo intermedio de la Fórmula (VI) o de la Fórmula (IX).

65

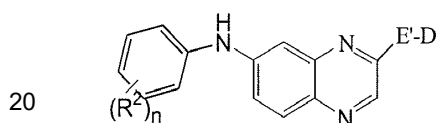
En una modalidad, la presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



o



o



25

en donde E' representa $-(CR^{22}R^{21})_n-$, C_{2-4} alqueniidilo opcionalmente sustituido con R^{22} , C_{2-4} alqueniidilo opcionalmente sustituido con R^{22} , $-\text{CO}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-\text{NR}^{22}-$, $-\text{O}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_m-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-\text{S}(\text{O})_m-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-\text{CO}-\text{NR}^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ o $-(CR^{22}R^{23})_s-\text{NR}^{22}-\text{CO}-(CR^{22}R^{23})_s-$; en donde Y, D, R^2 y n son como se definen para un compuesto de Fórmula (I) anteriormente.

Salas, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

30

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

35

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

45

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

50

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

60

Las sales de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales, como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o bases libres de los compuestos con la base o ácido adecuado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se usa un medio no acuoso tal como éter, etil acetato, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

65

Las sales de adición de ácido se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en los ácidos

acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactarico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hippúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno sulfónico (por ejemplo naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succinic, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluenosulfónico (por ejemplo *p*-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

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

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), después una sal puede formarse con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tal como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos tal como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tal como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir, NH₄⁺) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺).

Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los que se derivan de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

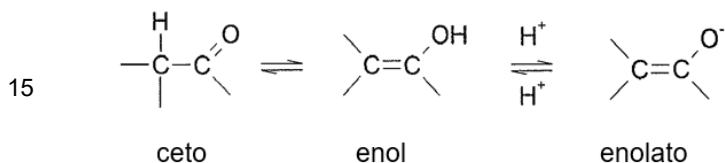
Cuando los compuestos de la Fórmula (I) contiene una función amina, estas pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante la reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la Fórmula (I). Los compuestos de la Fórmula (I) que contiene una función amina también puede formar N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto de la Fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más que un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxi carboxílico), ver por ejemplo Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden prepararse por el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514) en los que el compuesto amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en la presente, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas disolventes en la estructura reticular cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" está destinado a abarcar tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

Los solvatos son bien conocidos en química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia (por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manejo de la sustancia y, a menudo, se forman como parte del aislamiento o purificación etapas de una síntesis química. Una persona experta en la técnica puede determinar mediante técnicas estándar y de uso prolongado si se ha formado un hidrato u otro solvato por las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto dado. Los ejemplos de tales técnicas incluyen el análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de exploración diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X monocristalina o difracción de rayos X de polvo) y NMR en estado sólido (SS-NMR, también conocida como Rotación en el Ángulo Mágico (Magic Angle Spinning NMR) o MAS-NMR)). Estas técnicas forman parte del conjunto de herramientas analíticas estándar del químico experto como NMR, IR, HPLC y MS. Alternativamente, la persona experta puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad de solvente requerida para el solvato particular. Posteriormente, los métodos estándar descritos anteriormente, se pueden usar para establecer cuándo se han formado los solvatos. La Fórmula (I) también abarca cualquier complejo (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos como las ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas, y como tales están destinadas a ser incluidas en el alcance de la invención.

5 Los compuestos de la Fórmula (I) puede existir en varias formas geométricas, isoméricas, tautoméricas y referencias a compuestos de la Fórmula (I) diferentes que incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y solo una se describe o muestra específicamente, todas las demás están sin embargo incluidas en la Fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol, y enolato, como, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/acinitro.



20 Cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen uno o más centros quirales y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a compuestos de Fórmula (I) incluyen todas sus formas isoméricas ópticas (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera lo contrario. Los isómeros ópticos se pueden caracterizar y identificar por su actividad óptica (es decir, como + y - isómeros, o isómeros *d* y *l*) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R ver Advanced Organic Chemistry de Jerry March, 4ta Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y ver además Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Los isómeros ópticos pueden separarse por un número de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral) y tales técnicas se conocen bien por la persona experimentada en la materia. Como una alternativa en la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)-ácido tartárico, (-)-ácido piroglutámico, (-)-ácido-di-toluoil-L- tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico, y (-)-camforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización diferencial, y disociando después las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

35 La invención incluye todas las formas isoméricas de los compuestos de la invención, ya sea formas isoméricas puras o como una mezcla de dos o más formas isoméricas.

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

50 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ¹H, ²H (D), y ³H (T). Del mismo modo, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ¹²C, ¹³C y ¹⁴C y ¹⁶O y ¹⁸O. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una modalidad de la invención, los compuestos contienen isótopos no radioactivos. Tales compuestos se prefieren para el uso terapéutico. En otra modalidad, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto diagnóstico.

60 En una modalidad de la invención, la Fórmula (I) no incluye dentro de su alcance los ésteres de compuestos de la Fórmula (I) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo -C(=O)OR, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆. Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃.

65 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de la Fórmula (I). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde

para rendir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por la esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto original, con, protección anterior, donde sea adecuada de cualquiera de los grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguido por la desprotección si se requiere.

5 Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la Fórmula -C(=O)OR en donde R es: C₁₋₆alquilo (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); C₁₋₆aminoalquilo [por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo]; y aciloxi-C₁₋₇alquilo [por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloioximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo]. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia profármaco enzimática dirigidas a antígenos (ADEPT), terapia profármaco enzimática dirigida a genes (GDEPT) y terapia profármaco enzimática dirigida a ligando (LIDEPT) etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Proteína Tirosina Quinasas (PTK)

20 Los compuestos de la invención descritos en la presente inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento, de afecciones o estados de enfermedad mediadas por esas tirosinas quinasas, en particular FGFR.

FGFR

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

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

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

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

60 El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene una alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como por los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, que conducen a alteraciones funcionales complejas, inducen una osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización del FGFR en la formación de hueso intramembranoso. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de la sutura

craneal, la mayoría de los casos están asociados a mutaciones puntuales que generan ganancia de función en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. Además, la detección de mutaciones en pacientes con craneosinostosis sindrómica indica que varias mutaciones recurrentes de *FGFR2* explican las formas graves del síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones particulares de *FGFR2* incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en *FGFR2*.

5 Varias anomalías severas en el desarrollo esquelético humano, incluyendo Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrata, y los síndromes de Pfeiffer están asociados con la aparición de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. La mayoría, si no todos, los casos de Síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la mutación primaria del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, y recientemente se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que rigen la especificidad del ligando. Es decir, dos formas de corte y empalme mutantes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, *FGFR2c* y *FGFR2b*, han adquirido la capacidad de unirse y ser activadas por ligandos atípicos del FGF. Esta pérdida de especificidad del ligando conduce a una señalización aberrante y sugiere que los fenotipos severos de estos síndromes de enfermedad resultan de la activación dependiente de ligando ectópico del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

10 Las aberraciones genéticas del receptor de tirosina quinasa *FGFR3* tal como las translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales dan como resultado los receptores de *FGFR3* expresados ectópicamente o desregulados, constitutivamente activos. Esas anomalías están relacionadas con un subconjunto de mielomas múltiples y en el carcinoma vesical, hepatocelular, de células escamosas orales y carcinomas cervicales. En consecuencia, los inhibidores de *FGFR3* serían útiles en el tratamiento del mieloma múltiple, los carcinomas de vejiga y cervicales. *FGFR3* también se sobreexpresa en cáncer de vejiga, en particular cáncer de vejiga invasivo. *FGFR3* se activa frecuentemente por mutación en carcinoma urotelial (UC). El aumento de la expresión se relacionó con la mutación asociada (85% de los tumores mutantes mostraron una expresión de alto nivel), pero también 42% de los tumores sin mutación detectable mostraron una sobreexpresión, incluidos muchos tumores invasores musculares. El *FGFR3* también está relacionado con el cáncer endometrial y el de tiroides.

20 La sobreexpresión de *FGFR4* se ha vinculado a un mal pronóstico tanto en el carcinoma de próstata como en el de tiroides. Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de cáncer de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada del *FGFR4* (incluido el dominio de la quinasa) está presente en el 40% de los tumores pituitarios pero no está presente en el tejido normal. Se ha observado sobreexpresión de *FGFR4* en tumores de hígado, colon y pulmón. El *FGFR4* se ha implicado en el cáncer colorrectal y hepático, donde la expresión de su ligando FGF19 es frecuentemente elevada. El *FGFR4* también está relacionado con astrocitomas, rabdomiosarcoma.

30 Las afecciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto sucede en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de curación de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se comprenden completamente, pero se cree que son el resultado de las acciones de varias citocinas (incluido el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta. (TGF β) involucrado en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluidos colágeno y fibronectina). Esto da como resultado la alteración de la estructura y la función del tejido y su posterior patología.

35 Varios estudios preclínicos han demostrado la regulación positiva de los factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGF β 1 y PDGF están involucrados en el proceso fibrogénico y el trabajo publicado posteriormente sugiere que la elevación del FGF y el consiguiente aumento en la proliferación de fibroblastos, puede ser una respuesta a la elevación de TGF β 1. El beneficio terapéutico potencial de dirigir el mecanismo fibrótico en afecciones como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es sugerido por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica) es una afección progresiva que implica la cicatrización del pulmón. Gradualmente, los sacos aéreos de los pulmones se reemplazan por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso y provoca una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas de la afección incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito que resulta en una pérdida de peso rápida. La afección es extremadamente grave con aproximadamente 50% de mortalidad después de 5 años.

40 Como tal, los compuestos que inhiben el *FGFR* serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir apoptosis en tumores, particularmente mediante la inhibición de la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos como los cánceres. En particular, los tumores que activan mutantes de los receptores de tirosina quinasa o la regulación positiva de los receptores de tirosina quinasa pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de los RTK específicos discutidos en la presente también pueden encontrar el tratamiento con inhibidores de RTK particularmente beneficioso.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)

Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo van acompañadas de una angiogénesis profunda, que puede contribuir o mantener un estado proliferativo y/o inflamatorio, o que conduce a la destrucción del tejido a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos.

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

El reconocimiento de la participación de la angiogénesis en las principales enfermedades ha sido acompañado por investigaciones para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores generalmente se clasifican en respuesta a objetivos discretos en la cascada de la angiogénesis, tal como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis ocurre en muchas etapas y se están realizando intentos para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

Existen publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que funcionan mediante diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades como el cáncer y la metástasis, enfermedades oculares, artritis y hemangioma.

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

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están involucrados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales. De particular interés es VEGFR-2, que es un receptor transmembrana PTK expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es una etapa crítica en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de las células tumorales y también puede regularse en respuesta a ciertos estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada positivamente en los tejidos tumorales y del huésped asociado. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 mediante la unión con su sitio de unión extracelular de VEGF. Esto conduce a la dimerización del receptor de VEGFR y la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio de la quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de la quinasa funciona para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para señalar proteínas aguas abajo de VEGFR-2 lo que conduce finalmente al inicio de la angiogénesis. La inhibición del sitio de unión al dominio quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de los residuos de tirosina y serviría para interrumpir el inicio de la angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso fisiológico de formación de nuevos vasos sanguíneos mediado por varias citocinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su papel fisiopatológico potencial en tumores sólidos se ha estudiado ampliamente durante más de 3 décadas, la mejora de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Se ha documentado un mayor nivel de angiogénesis mediante diversos métodos experimentales, tanto en la médula ósea como en los ganglios linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha dilucidado por completo, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en la progresión de la enfermedad. También se demostró que los marcadores biológicos de angiogénesis tienen relevancia pronóstica en CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemia tal como CLL.

Para que una masa tumoral supere un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que apuntar a una vasculatura tumoral limitaría la expansión tumoral y podría ser una terapia útil contra el cáncer. Las observaciones del crecimiento tumoral han indicado que pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de los tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se han identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos que han llevado al concepto del "interruptor angiogénico", un proceso en el cual la interrupción de la proporción normal de estímulos e inhibidores angiogénicos en una masa tumoral permite la vascularización autónoma. El cambio angiogénico parece estar gobernado por las mismas alteraciones genéticas que impulsan la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Los principales entre estos son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y la angiogenina. Las

proteínas tal como la trombospondina (Tsp-1), angiostatina y endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

5 La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe notablemente el cambio angiogénico, la angiogénesis persistente y el crecimiento tumoral inicial en un modelo de ratón. En los tumores en etapa tardía, surgió resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente de VEGF y asociada con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluidos los miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están implicadas funcionalmente en la revascularización y nuevo crecimiento de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo de FGF deteriora la progresión frente a la inhibición de VEGF.

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

PDGFR

20 Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular no controlada. El crecimiento celular está controlado por un delicado equilibrio entre los factores que promueven el crecimiento y los factores que lo inhiben. En el tejido normal, la producción y la actividad de estos factores da como resultado células diferenciadas que crecen de manera controlada y regulada que mantienen la integridad y el funcionamiento normales del órgano. La célula maligna ha evadido este control; se altera el equilibrio natural (a través de una variedad de mecanismos) y se produce un crecimiento celular aberrante no regulado. Un factor de crecimiento importante en el desarrollo de tumores es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende una familia de factores de crecimiento de péptidos que envían señales a través de los receptores de tirosina quinasa de la superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares que incluyen crecimiento, proliferación y diferenciación.

30 Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores del FGFR quinasa con un perfil de selectividad diferenciado proporciona una nueva oportunidad para usar estos agentes específicos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que exhiben una acción inhibitoria reducida sobre quinasas adicionales, particularmente VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un perfil de efectos secundarios o toxicidad diferenciados y, como tales, permiten un tratamiento más eficaz de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta se asocian con toxicidades como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertensivo a menudo es limitante de la dosis, puede estar contraindicado en ciertas poblaciones de pacientes y requiere tratamiento clínico.

40 Actividad biológica y Usos Terapéuticos

Los compuestos de la invención, y los subgrupos de los mismos, tienen actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y/o actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), y/o actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y que será útil en la prevención o tratamiento de afecciones o estados de enfermedad descritos en este documento. Además, los compuestos de la invención, y los subgrupos de los mismos, serán útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por las quinasas. Las referencias a la prevención, la profilaxis o el tratamiento de una afección o estado de enfermedad como el cáncer incluyen, dentro de su alcance, el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

55 Como se usa en la presente, el término "modulación", como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que efectúan un aumento o disminución en la actividad de proteína quinasa relevante. En el último caso, la modulación se puede describir como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluso, por ejemplo, a nivel de expresión génica (que incluye, por ejemplo, transcripción, traducción y/o modificación postraduccional), al nivel de la expresión de genes que codifican los elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre los niveles de actividad de la quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada/suprimida o una expresión excesiva o insuficiente de una quinasa, incluida la amplificación génica (es decir, múltiples copias genéticas) y/o una expresión aumentada o disminuida por un efecto transcripcional, así como hiper- (o hipo-) actividad y (des)activación de la proteína quinasa (incluyendo (des)activación) por mutación(es). Los términos "modulado", "modulación" y "modular" son interpretados en consecuencia.

65 Como se usa en la presente, el término "mediado", como se usa por ejemplo junto con una quinasa como se describe en la presente (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) tiene la intención de funcionar de manera limitativa para que los diversos procesos,

5 enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término sean aquellos en los que la quinasa desempeña un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, el papel biológico que desempeña una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de la quinasa (y en particular los niveles aberrantes de la actividad de la quinasa, por ejemplo, la sobreexpresión de la quinasa) no necesariamente debe ser la causa proximal de la enfermedad, estado o afección: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediadas por la quinasa incluyan aquellas que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión solo está parcialmente involucrada. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, la profilaxis o la intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, una afección o estado de enfermedad mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier medicamento o tratamiento contra el cáncer en particular.

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

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

20 Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de IC₅₀ de menos de 0.1 μM.

25 Los compuestos de la invención también tienen actividad contra el VEGFR.

Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad para FGFR 1, 2, y/o 3, y/o 4 comparado con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una modalidad preferida de la invención. En particular, los compuestos exhiben selectividad sobre VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ contra FGFR1, 2 y/o 3 y/o 4 que están entre una décima y una centésima parte de los valores IC₅₀ contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular, los compuestos preferidos de la invención tienen al menos 10 veces mayor actividad o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferentemente, los compuestos de la invención tienen al menos una actividad 100 veces mayor contra o de inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar usando los métodos descritos en la presente descripción.

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

40 En particular, los tumores con mutantes activadores de VEGFR o regulación positiva de VEGFR y pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTK específicos discutidos aquí también pueden encontrar el tratamiento con los compuestos de la invención particularmente beneficioso. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR es células de leucemia aguda donde el progenitor clonal puede expresar VEGFR. Además, los tumores particulares con mutantes activadores o regulación positiva o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y, por lo tanto, los pacientes como se discute en la presente con tales tumores particulares también pueden encontrar tratamiento con los compuestos de la invención es particularmente beneficioso. Puede preferirse que el tratamiento esté relacionado o dirigido a una forma mutada de uno de los receptores tirosina quinasa, tal como se discute en la presente. El diagnóstico de tumores con esas mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe en la presente, tales como RTPCR y FISH.

55 Ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, entre otros, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cáncer de estómago, gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal), cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer de pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfocítico, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, Linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielocítico, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple;

- 5 cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimatoso (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer de pulmón escamoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cuello uterino, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer de urotelio, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula pituitaria.
- 10 Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con medicamentos particulares. Esto puede deberse al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. A este respecto, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple refractario. Del mismo modo, las referencias a la leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imitanib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielóide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Del mismo modo, la leucemia mielógena aguda, también se denomina leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.
- 15 Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal en enfermedades pre-malignas o estables como las enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas (MPD) son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se produce un exceso de células. Están relacionados y pueden evolucionar hacia el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Otro trastorno hematológico es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células asesinas naturales.
- 20 Además, los compuestos de la invención pueden usarse para el cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal. El cáncer gastrointestinal se refiere a afecciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluyen el esófago, estómago, hígado, sistema biliar, páncreas, intestinos y ano.
- 25 Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende el crecimiento anormal de las células, la enfermedad o afección que comprende crecimiento anormal de las células en una modalidad es un cáncer.
- 30 Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cervical, próstata y tiroides, cáncer de pulmón, mama y colon.
- 35 Un subconjunto adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, vejiga, hepatocelular, carcinoma oral de células escamosas y carcinomas cervicales.
- 40 El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibitoria de FGFR tal de FGFR1, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención de cáncer de mama, en particular, carcinomas lobulares clásicos (CLC).
- 45 Como los compuestos de la invención tienen actividad FGFR4, también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria, o serán útiles en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC) o cáncer de pulmón.
- 50 En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma oral de células escamosas.
- 55 Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.
- En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del mieloma múltiple (en particular, mieloma múltiple con translocación t(4;14) o sobreexpresión de FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata refractarios a hormonas), cáncer de endometrio (en particular, tumores endometriales con mutaciones activadoras en FGFR2) y cáncer de mama (en particular, cáncer de mama lobular).
- 60 En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de carcinomas lobulares tal como CLC (Carcinoma lobular clásico).
- Como los compuestos tienen actividad contra el FGFR3, serán útiles en el tratamiento del mieloma múltiple y el cáncer de vejiga.
- 65 En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento del mieloma múltiple positivo de translocación t(4;14).

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

5 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de los cánceres de endometrio, ovario, gástrico, hepatocelular, uterino, de cuello uterino y colorrectal. FGFR2 también se sobreexpresa en el cáncer epitelial de ovario, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles para tratar el cáncer de ovario tal como el cáncer epitelial de ovario.

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

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

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de tumores tratados previamente con el inhibidor VEGFR o anticuerpo VEGFR2 (por ejemplo, Avastina).

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

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

30 Se puede determinar si un cáncer en particular es o no sensible a la inhibición de la señalización de FGFR o VEGFR mediante un ensayo de crecimiento celular como se establece a continuación o mediante un método como se establece en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

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

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

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

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

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

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

60

65

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

5 El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibitoria de FGFR tal como FGFR2 o FGFR3, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueléticas. Las enfermedades esqueléticas particulares son la acondroplasia o el enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

10 El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibitoria de FGFR tal como FGFR1, FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención en patologías en las cuales la fibrosis progresiva es un síntoma. Las afecciones fibróticas en las que los compuestos de las invenciones pueden ser útiles en el tratamiento incluyen enfermedades que exhiben un depósito anormal o excesivo de tejido fibroso, por ejemplo, en cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de la herida. En particular, los compuestos de las invenciones también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, en particular en la fibrosis pulmonar idiopática

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

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

30 La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibitoria o moduladora de FGFR, y que puede ser útil para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones mediadas por quinasas de FGFR.

35 En una modalidad, se proporciona un compuesto como se define en la presente para uso en terapia, para uso como medicamento. En una modalidad adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para su uso en la profilaxis o el tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado o afección de enfermedad mediada por una quinasa FGFR.

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

45 En consecuencia, la presente descripción revela, *entre otros*:

- Un método para la profilaxis o el tratamiento de una afección o estado de enfermedad mediada por una quinasa FGFR, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente.
- 50 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de una afección o estado de enfermedad como se describe en la presente, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente.
- Un método para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente.
- 55 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de una afección o estado de enfermedad mediada por una quinasa FGFR, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente.
- Un método para inhibir una quinasa del FGFR, donde el método comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa de la Fórmula (I) como se define en la presente.
- 60 - Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa del FGFR usando un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente.
- Un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para usar como modulador de un proceso celular (por ejemplo, división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa del FGFR.
- Un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para usar en la profilaxis o el tratamiento del cáncer, en particular el tratamiento del cáncer.
- 65 - Un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para usar como un modulador (por ejemplo inhibidor) de FGFR.

- El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección o estado de enfermedad mediada por una quinasa del FGFR, el compuesto tiene la Fórmula (I) como se define en la presente.
- 5 - El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección o estado de enfermedad como se describe en la presente.
- El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento de cáncer.
- El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de FGFR.
- 10 - Uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa del FGFR.
- El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación positiva de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- 15 - El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, el cáncer es uno que se caracteriza por la regulación positiva de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una aberración genética de la quinasa del FGFR3.
- 20 - El uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como que forma parte de una subpoblación que posee una aberración genética de la quinasa del FGFR3.
- Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación positiva de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente.
- 25 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación positiva de una quinasa del FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), el método comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente.
- 30 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente que padece o se sospecha que padece cáncer; donde el método comprende (i) someter a un paciente a una prueba diagnóstica para determinar si el paciente posee una aberración genética del gen FGFR3; y (ii) cuando el paciente posee dicha variante, administrar posteriormente al paciente un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente que tiene actividad inhibidora de la quinasa FGFR3.
- 35 - Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) una afección o estado de enfermedad caracterizado por una regulación positiva de una quinasa FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); donde el método comprende (i) someter a un paciente a una prueba diagnóstica para detectar un marcador característico de la regulación positiva de una quinasa FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) cuando la prueba diagnóstica es indicativa de regulación positiva de una quinasa del FGFR, administrar posteriormente al paciente un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente que tiene actividad inhibidora de la quinasa del FGFR.
- 40

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

Quinasas mutadas

55 Pueden surgir mutaciones de quinasas resistentes a los fármacos en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de la quinasa. Estas suceden, en parte, en las regiones de la proteína que se unen o interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Dichas mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse y inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o que son importantes para soportar la unión de dicho inhibidor al objetivo. Un inhibidor que se une a una quinasa objetivo sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no se verá afectado por la mutación y seguirá siendo un inhibidor efectivo de la enzima.

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

muestras de pacientes analizadas y la sobreexpresión de FGFR se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

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

10 Los compuestos de la invención, por lo tanto, encontrarían una aplicación particular en relación con los cánceres que expresan un objetivo molecular mutado tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe en la presente, tales como RTPCR y FISH.

15 Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión a ATP de FGFR darían como resultado resistencia a inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones previamente reportadas encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que han demostrado conferir resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1 V561M mostraron que esta mutación confiere resistencia a un inhibidor de la tirosina quinasa en comparación con la del tipo salvaje.

Métodos de Diagnóstico

20 Antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I), se puede evaluar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección de la que está o puede estar sufriendo el paciente es susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR, y/o VEGFR.

25 Por ejemplo, Una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una afección o enfermedad, como el cáncer, que el paciente padece o puede sufrir es una que se caracteriza por una anomalía genética o una expresión anormal de proteínas que conduce a una regulación positiva de los niveles o actividad de FGFR, y/o VEGFR o a la sensibilización de una ruta hacia la actividad normal de FGFR, y/o VEGFR, o a la regulación positiva de estas vías de señalización del factor de crecimiento tales como niveles de ligando del factor de crecimiento o actividad de ligando del factor de crecimiento o a regulación positiva de una vía bioquímica aguas abajo de FGFR, y/o activación del VEGFR.

30 Los ejemplos de esas anomalías que resultan en la activación o sensibilización del FGFR y/o la señal de VEGFR incluyen la pérdida o inhibición de las vías apoptóticas, la regulación positiva de los receptores o ligandos, o la presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o regulación positiva, en particular la sobreexpresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de FGFR.

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

40 Además, se han identificado aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que resultan en receptores FGFR3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos y están relacionados a un subconjunto de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y carcinomas cervicales. Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor PDGF en pacientes tratados con imatinib. Además, se demostró una amplificación genética de 8p12-p11.2 en ~ 50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y se demostró que esto estaba relacionado con una mayor expresión de FGFR1. Estudios preliminares con ARNip dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización.

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

55 El término regulación positiva incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluida la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y una mayor expresión por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluida la activación por mutaciones. Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de FGFR, y/o VEGFR. El término diagnóstico incluye seleccionar. Por marcador incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR, y/o VEGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación positiva de FGFR y/o VEGFR, que incluyen actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

65 Las pruebas diagnósticas y de detección generalmente se realizan en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia tumoral, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales desprendidas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, frotis bucal, biopsia u orina.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y regulación postiva de proteínas son bien conocidos por una persona con experiencia en la técnica. Los métodos de detección podrían incluir, pero no se limitan a, métodos estándar como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación in situ, como la hibridación fluorescente in situ (FISH).

La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR y/o VEGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un FGFR y/o un inhibidor de VEGFR. Los tumores pueden seleccionarse preferentemente para detectar la presencia de un FGFR y/o una variante de VEGFR antes del tratamiento. Los procesos de detección involucrarán típicamente secuenciación directa, análisis de microarreglo de oligonucleótido, o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por una persona experta en la técnica y como se describe en la presente, tales como RT-PCR y FISH.

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

En la detección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguido por la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y condiciones para la amplificación, se conocen por una persona con experiencia en la materia. Las manipulaciones del ácido nucleico y PCR se llevan a cabo por métodos estándares, por ejemplo, como se describe en Ausubel, F.M. y otros, ediciones. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. y otros, eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico también se describen en Sambrook y otros, (2001), 3ra Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología establecida en las patentes de los Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659; 5,272,057; 5,882,864, y 6,218,529 que se incorporan en la presente como referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm sería la hibridación fluorescente in situ (FISH) (ver Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

En general, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación de tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados posteriores a la hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridado. Las sondas usadas en tales aplicaciones se marcan típicamente, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el(los) ácido(s) nucleico(s) objetivo(s) en condiciones rigurosas. Los métodos estándares para llevar a cabo la FISH se describen en Ausubel, F.M. y otros, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc y Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview de John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2da ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo 2004, pp. 077-088; Serie: Methods in Molecular Medicine.

Los métodos para el perfil de expresión génica se describen por (DePrimo y otros. (2003), BMC Cancer, 3:3). En resumen, el protocolo es como sigue: el ADNc de doble cadena se sintetiza a partir del ARN total usando un oligómero (dT) 24 para la síntesis de la primera cadena cebadora de ADNc, seguido por la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc de doble cadena se usa como un molde para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, California, Estados Unidos), y después se hibrida durante la noche en las Matrices del Genoma Humano.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm pueden analizarse mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia Western, electroforesis bidimensional en gel de SDS-poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección podrían incluir el uso de anticuerpos específicos al sitio. La persona experta reconocerá que todas estas técnicas bien conocidas para la detección de regulación positiva de FGFR y/o VEGFR, o detección de FGFR, y/o variantes o mutantes de VEGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR se pueden medir usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, los ensayos descritos en la presente. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Midiendo la actividad de la tirosina quinasa con un ensayo como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés se inmunoprecipitaría del lisado de muestra y se mediría su actividad.

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

Por lo tanto, todas esas técnicas pueden usarse además para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en 62% de las células orales de células escamosas y provoca la activación constitutiva de la actividad de la quinasa. También se han identificado mutaciones activadoras de FGFR3 en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones fueron de 6 tipos con diferentes grados de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está asociado con una mayor incidencia y agresividad en cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (CHC) y cáncer de mama.

Se describe el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección o estado de enfermedad en un paciente que ha sido examinado y se ha determinado que padece o corre el riesgo de sufrir, una enfermedad o condición que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

Las mutaciones particulares que se examinan para un paciente incluyen mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4. Se describe un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen FGFR (por ejemplo, mutación G697C en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

Determinación por MRI de la normalización de los vasos (por ejemplo, usando eco de gradiente de resonancia magnética, eco de espín y mejora del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo de los vasos y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (células progenitoras circulantes (CPC), CEC, SDF1 y FGF2) también se puede usar para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Composiciones y Combinaciones Farmacéuticas

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos objetivo pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

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

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, como el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, cuando se preparan las composiciones en 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 y soluciones; o portadores sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.

Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. Las soluciones inyectables, por ejemplo, pueden ser preparadas en las que el portador comprende una solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Las suspensiones inyectables también pueden ser preparadas en cuyo caso, pueden ser empleados los portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente intensificador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no causan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una mancha, como un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilidad de

administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharitas de té, cucharadas de mesa y análogas, y múltiples segregados de las mismas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharitas de té, cucharadas de mesa y análogas, y múltiples segregados de las mismas.

El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para ejercer su actividad antitumoral.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad efectiva a partir de los resultados de la prueba presentados a continuación. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería de 0.005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0.005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dosis única, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen 0.5 a 500 mg, en particular 1 mg a 500 mg, más en particular 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de 0.05 a 99 % en peso, más preferentemente de 0.1 a 70 % en peso, aún más preferentemente de 0.1 a 50 % en peso del compuesto de la presente invención, y, de 1 a 99.95 % en peso, más preferentemente de 30 a 99.9 % en peso, aún más preferentemente de 50 a 99.9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, todos los porcentajes se basan en el peso total de la composición.

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

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes o adyuvantes anticancerígenos en terapia contra el cáncer. Ejemplos de agentes anticancerígenos o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, pero no se limitan a:

- compuestos de coordinación de platino por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteínas de paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;
- inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides vinca antitumorales por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalan (melfalan), lomustina, altretamina, busulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozotocina, temozolomida, uracilo;
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
- moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodophilin;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumumab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo, acutano;

- inhibidores de la ADN metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
 - antifolatos por ejemplo premetrexed disódico;
 - antibióticos, por ejemplo, antinomomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
 - 5 - antimetabolitos por ejemplo clofarabina, aminopterín, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
 - agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
 - agentes de unión a tubulina, por ejemplo, combretastatina, colchicinas o nocodazol;
 - 10 - inhibidores de la quinasa (por ejemplo, EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial) inhibidores, MTKI (inhibidores de la quinasa de múltiples objetivos), inhibidores de mTOR) por ejemplo flavoperidol, imatinib mesilate, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
 - inhibidores de farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;
 - inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido suberoilánilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoostatina A, vorinostat;
 - 15 - inhibidores de la vía de ubiquitin-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;
 - Yondelis;
 - inhibidores de telomerasa por ejemplo telomestatina;
 - inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
 - 20 - interleucinas recombinantes por ejemplo aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
 - Inhibidores MAPK
 - Retinoides por ejemplo alitretinoin, bexaroteno, tretinoin
 - Trióxido de arsénico
 - 25 - Asparaginasa
 - Esteroides por ejemplo dromostanolona propionato, 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
 - 30 - Talidomida, lenalidomida
 - Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
 - Miméticos BH3 por ejemplo ABT-737
 - Inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040
 - análogos de factores estimuladores de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo, darbepoetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin.
 - 35 - un inhibidor esteroideo de citocromo P450 17 alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.
- 40 Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de células tumorales para radioterapia y quimioterapia.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden administrarse en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

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

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

Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores en la literatura, que incluyen: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan el oxígeno o se comportan alternativamente como agentes biorreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN e incorporarse preferentemente en el ADN de las células cancerosas y, de este modo, promover la ruptura inducida por la radiación de las moléculas de ADN y/o prevenir los mecanismos normales de reparación del ADN; y varios otros posibles mecanismos de acción han sido hipotetizados para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades. Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con la radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, entre otros, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145,

nicotinamida, 5-bromodeoxiuridina (BUdR), 5- yododesoxiuridina (IUdR), bromodeoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de los cánceres emplea luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feorbordida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, que incluyen pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de terapias, nutrientes y/u oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de terapias, nutrientes y/u oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamilo, son útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en tumores malignos sensibles al fármaco.

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

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

Se describe el uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

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

El uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y de manera suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades de dosificación respectivas y los regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se administra, su vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el huésped particular que se está tratando. El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosificación y el régimen pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información aquí expuesta.

La persona experta en la técnica puede determinar la relación en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y los otros agentes anticancerígenos usados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el género, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

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

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

- 5 El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecan en aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 10 El derivado antitumoral de podofilotoxina se administra ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 15 El alcaloide vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 20 El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 25 Los agentes alquilantes tal como mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administra ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg , para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 30 El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.
- 35 El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y la condición a tratar. Tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferentemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60mg una vez al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100mg una vez al día. Raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60mg una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25mg 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 superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, particularmente 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento. Estas dosis pueden administrarse, por ejemplo, una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que pueden repetirse, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.
- 45 Los compuestos de Fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoisoméricas pueden tener valiosas propiedades de diagnóstico, ya que pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.
- 50 Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes de marcaje como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Los ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas generalmente se hacen detectables mediante la conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferentemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aecuorina y luciferasa. Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son el líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.
- 60 Rutas sintéticas generales
- Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero son solo ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.
- 65

Parte experimental

En lo adelante, el término 'r.m.' significa mezcla(s) de reacción, 'min' significa minuto(s), 'h' significa horas, 't.a.'. significa temperatura ambiente, 'ac.' significa acuoso, 'ACN' significa acetonitrilo, 'DCM' significa diclorometano, 'TBAF' significa fluoruro de tetrabutilamonio, 'K₂CO₃' significa carbonato de potasio, 'MgSO₄' significa sulfato de magnesio, 'CuI' significa yoduro de cobre (I), 'MeOH' means metanol, 'EtOH' means etanol, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'Et₃N' significa trietilamina, Et₂O' significa dietil éter, 'DIPE' significa diisopropil éter, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'NH₄Cl' significa cloruro de amonio, 'Pd(PPh₃)₄' significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 'NMP' significa 1-metil-2-pirrolidinona, 'DIPEA' significa *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propilamina, 'DMA' significa *N,N*-dimetilacetamida, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'NaH' significa hidruro de sodio, 'Pd₂(dba)₃' significa tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0), 'HOAc' significa ácido acético, 'PPh₃' significa trifenilfosfina, 'NH₄OH' significa hidróxido de amonio, 'TBDMSCl' significa *tert*-butildimetilsilil cloruro, 'S-Phos' significa dicitclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina, 'Na₂SO₄' significa sulfato de sodio, 'iPrOH' significa 2-propanol, 't-BuOH' significa 2-metil-2-propanol, 'K₃PO₄' significa fosfato de potasio, 'MP' significa punto de fusión, 'PdCl₂(PPh₃)₂' significa diclorobis(trifenilfosfina)paladio, '18-corona-6' significa 1,4,7,10,13,16-Hexaoxaciclooctadecano, 'DMSO' significa dimetilsulfóxido, 'Na₂CO₃' significa carbonato de sodio, 'NaHCO₃' significa bicarbonato de sodio, 'Cs₂CO₃' significa carbonato de cesio, 'DMAP' significa 4-dimetilaminopiridina, 'NaOtBu' significa *tert*-butóxido de sodio, 'HCl' significa ácido clorhídrico, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'H₂SO₄' significa ácido sulfúrico, 'EDCI' significa 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida monoclorhidrato, 'CO₂' significa dióxido de carbono, 'CO' significa monóxido de carbono, 'DPPP' significa 1,3-propanodiolbis[difenilfosfina], 'Pd(OAc)₂' significa acetato de paladio (II), 'PdCl₂dppf' significa dicloro [1,1'-bis (difenilofosfino) ferroceno]paladio(II), '(±)-BINAP' significa *Rac*-bis(difenilofosfino)-1,1'-binaftilo, 'SiOH' significa sílice desnuda, 'DSC' significa calorimetría diferencial de barrido.

Celite® es tierra de diatomeas.

NaH se usó como 60% en aceite mineral.

Para varios compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con un banco caliente Kofler, que consta de una placa calentada con gradiente lineal de temperatura, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

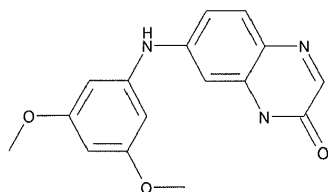
Para varios compuestos, los puntos de fusión (m.p.) se determinaron con un DSC1 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 350 °C. Los valores son valores pico.

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

A. Preparación de los intermediarios

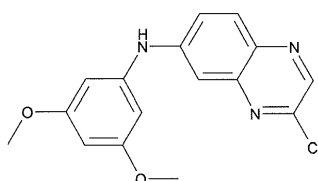
Ejemplo A1

a) Preparación del intermediario (1)



Una mezcla de 7-Bromo-2(1H)-quinoxalinona (25 g; 0.11 mol), 3,5-dimetoxianilina (20.42 g; 0.13 mol), *tert*-butóxido de sodio (32 g; 0.333 mol), y (±)-BINAP (6.9 g; 0.01 mol) en etilenglicol dimetil éter (400 mL) se desgasificó con N₂ por 10 min. Pd(OAc)₂ (2.5 g; 0.01 mol) se añadió y la mezcla se sometió a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y el solvente se concentró al vacío hasta 150 mL. El residuo se vertió sobre agua helada (1.5 L) con agitación y EtOAc se añadió (100 mL). La suspensión se agitó a t.a. toda la noche y el precipitado se filtró, se lavó con agua, después ACN y se secó, produciendo 33 g del intermediario 1.

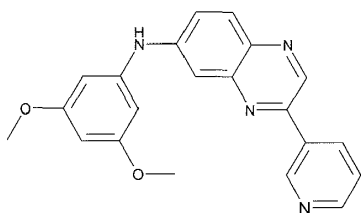
b-1) Preparación del intermediario 2



El intermediario 1 (30 g; 0.1 mol) se añadió en forma de porciones a t.a. a oxiclورو de fósforo (415 mL). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 40 min. La mezcla se enfrió hasta la t.a. y el oxiclورو de fósforo se eliminó al vacío. El residuo se vertió cuidadosamente sobre una solución ac. de K₂CO₃. La capa ac. se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 450 g; fase móvil, gradiente de 100 % DCM a 98 % DCM, 2 % MeOH). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó, para dar 22.6 g (70 %) del intermediario 2 (m.p.= 137 °C, Kofler).

b-2) El intermediario 2 se preparó también alternativamente usando el siguiente procedimiento. N-Clorosuccinimida (11.23 g; 84.08 mmol) se añadió en forma de porciones a t.a. a una suspensión de PPh₃ (22.05 g, 84.08 mmol) en dioxano (500 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 min. El intermediario 1 (5 g; 16.8 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 h, después se enfrió hasta la t.a. y se basificó con Et₃N (10 mL) con agitación. La suspensión se agitó toda la noche y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo (35 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 400 g; fase móvil 100 % DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse, produciendo 2 g (37 %) del intermediario 2.

b) Preparación del intermediario 3

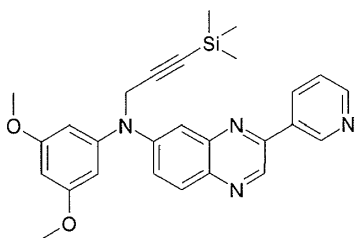


El siguiente procedimiento de operación se repitió dos veces con 5 g del intermediario 2. Después, la mezcla de reacción se combinó para el proceso final y la purificación

Una mezcla del intermediario 2 (5 g; 15.8 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (3.9 g; 19 mmol), K₃PO₄ (8.4 g; 39.6 mmol) y S-Phos (0.65 g; 1.6 mmol) en 1,4-dioxano (180 mL) y H₂O (13 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ por 10 min. Pd₂(dba)₃ (1.45 g; 1.6 mmol) se añadió en forma de porciones y la mezcla de reacción se calentó toda la noche a 80°C.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se combinó. La mezcla resultante se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45μm 450 g; fase móvil: 0.1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 9.8 g (85%) del intermediario 3.

d) Preparación del intermediario 4



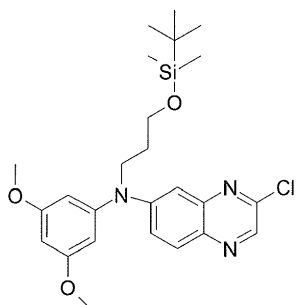
NaH 60% en aceite (0.9 g; 22.3 mmol) se añadió en forma de porciones al intermediario 3 (4 g; 11.2 mmol) en DMF (130 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 30 min. Después, 3-bromo-(1-trimetilsilil)-1-propina (4.9 mL; 30.9 mmol) se añadió en forma de gotas a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 1 h, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45μm 450g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH, 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.45 g de una mezcla cruda que contenía el intermediario 4 (usado como tal en la próxima etapa de reacción).

Ejemplo A2

a) Preparación del intermediario 5a

5

10



15

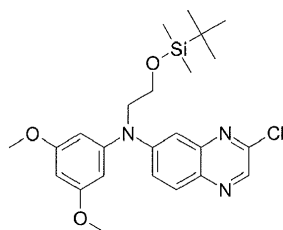
20

NaH (1.48 g; 37.1 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución del intermediario 2 (9 g; 28.50 mmol) en DMF (100 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C por 1 h, después, (3-bromopropoxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (8.58 mL; 37.1 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a 5 °C, después se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 4 h. La reacción se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (17.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 μm, 1000 g; fase móvil 98 % DCM, 2 % ciclohexano). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, produciendo 13.3 g (95 %) del intermediario 5a.

25

El intermediario 5b

30



35

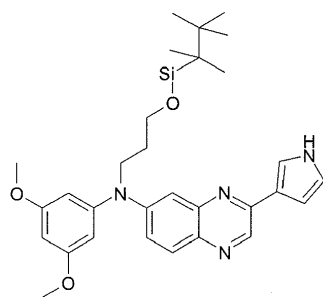
se obtuvo siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito para la preparación del intermediario 5a. (2-Bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano se usó en lugar de (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano como material de partida.

b) Preparación del intermediario (6)

40

45

50



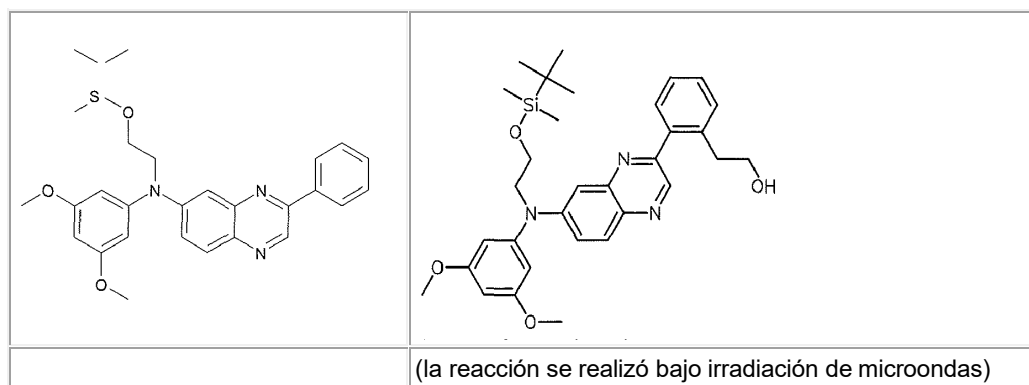
55

Una mezcla del intermediario 5a (1.9 g; 4 mmol), ácido 1-(triisopropilsilil)pirrol-3-borónico (1.4 g; 5.2 mmol), una solución ac. 2M de Na₂CO₃ (8 mL; 16 mmol) en etilenglicol dimetil éter (60 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ por 10 min. Pd(PPh₃)₄ (0.5 g; 0.4 mmol) se añadió en forma de porciones y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 μm; fase móvil: 65% heptano, 35% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1 g (49%) del intermediario 6.

60

Los siguientes intermediarios se sintetizaron de acuerdo con un protocolo de reacción análogo, comenzando a partir del intermediario 5b en lugar del intermediario 5a:

65

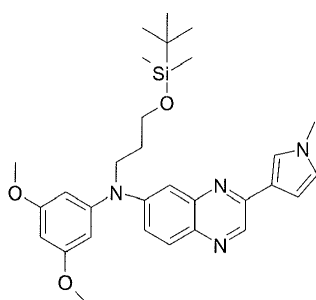


15

c) Preparación del intermediario 7

20

25



30

Terc-butóxido de potasio (0.3 g; 2.5 mmol) y 18-crona-6 (0.06 g; 0.23 mmol) se añadieron a una solución del intermediario 6 (1 g; 1.9 mmol) en DMSO (20 mL) a ta. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 30 min y se añadió yodometano (0.4 mL, 5.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 1 h, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó, produciendo 1.9 g de una mezcla cruda que contenía el intermediario 7 (aceite marrón).

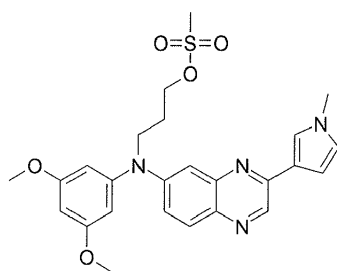
35

Ejemplo A3

Preparación del intermediario 8

40

45



50

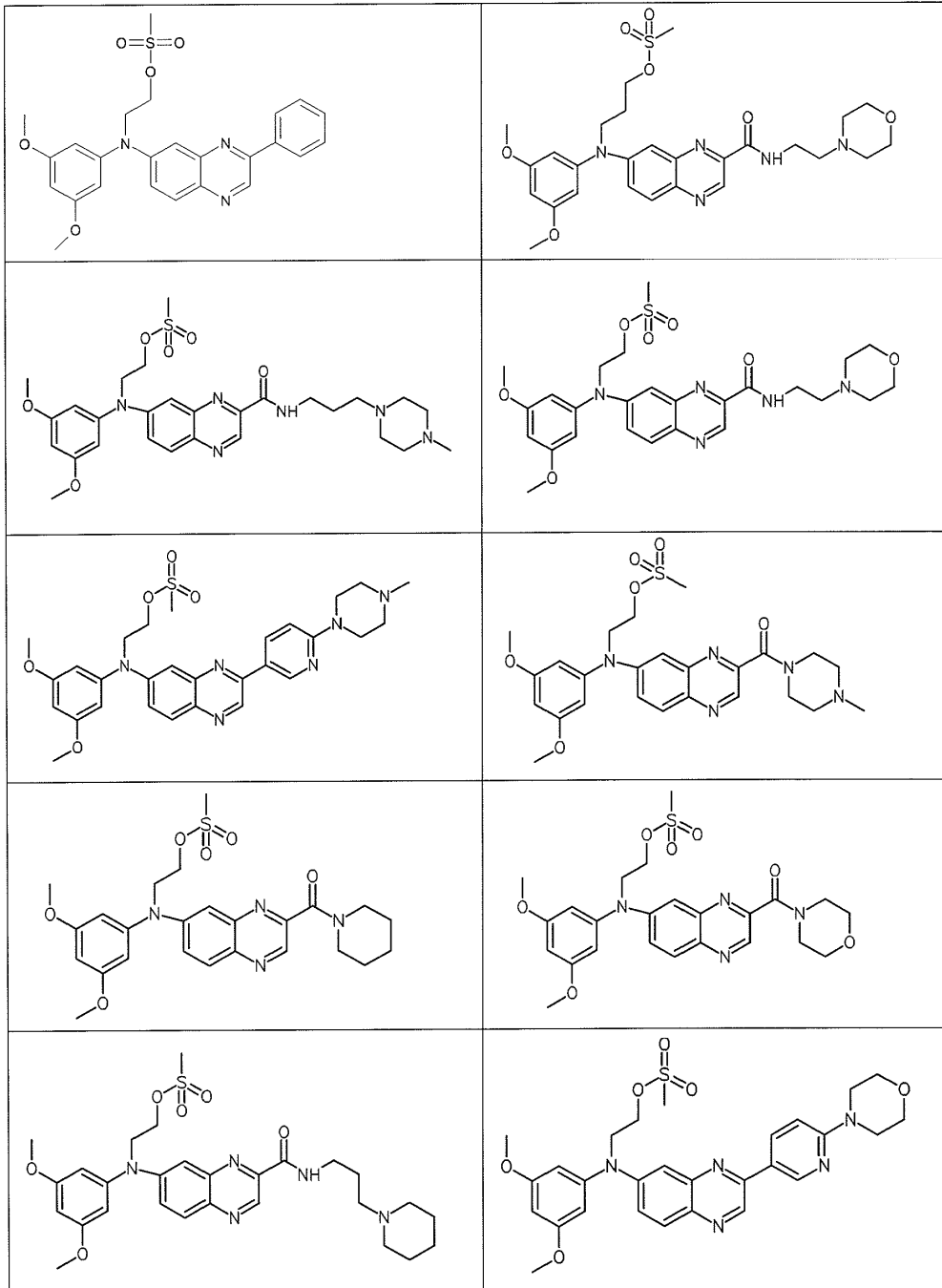
Cloruro de metanosulfonilo (0.22 mL; 2.3 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N_2 a una solución del compuesto 4 (0.6 g; 1.4 mmol) y Et_3N (0.5 mL; 3.5 mmol) en DCM (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 30 min después 1 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse para proporcionar 0.78 g (100%) del intermediario 8.

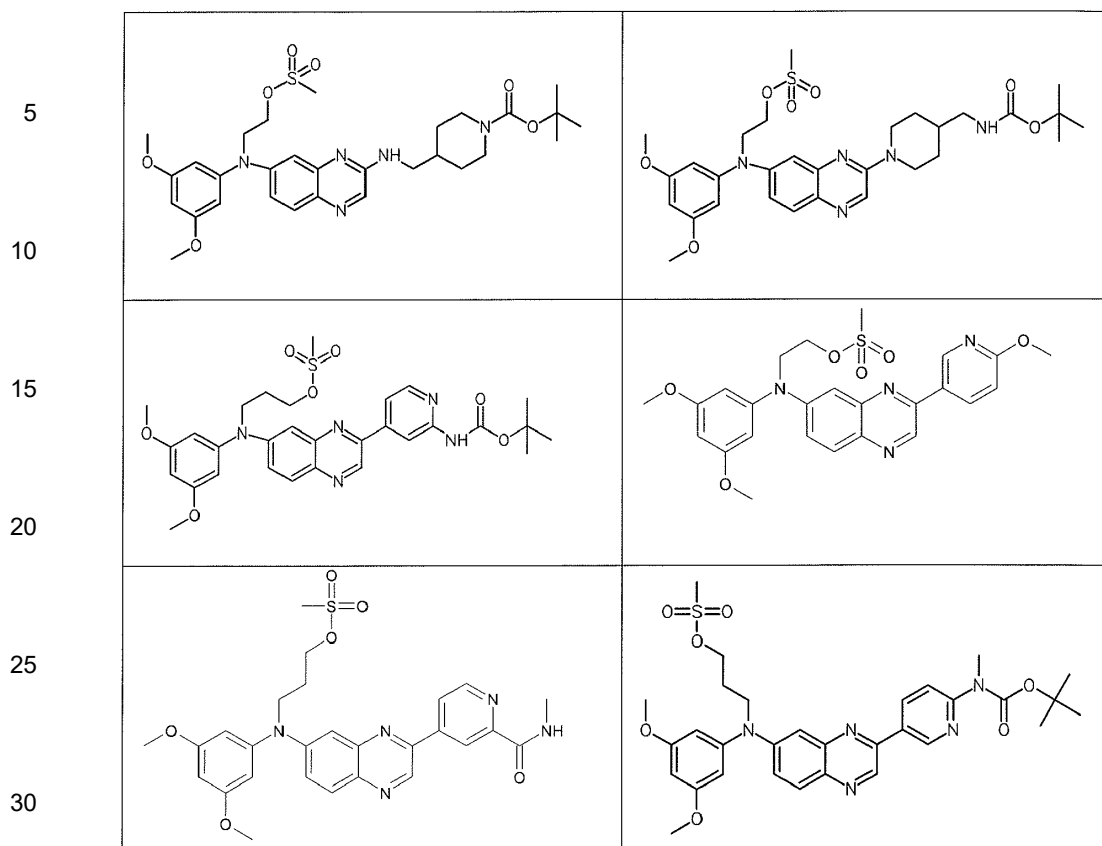
55

Los siguientes intermediarios se sintetizaron de acuerdo con un protocolo de reacción análogo:

60

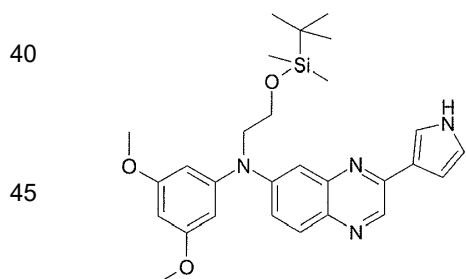
65





35 Ejemplo A4

a) Preparación del intermediario (9)



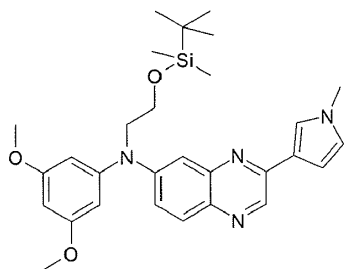
50 Una mezcla del intermediario 5b (3.7 g; 7.8 mmol), ácido 1-(triisopropilsilil)pirrol-3-borónico (2.7 g; 10.1 mmol), una solución ac. 2M de Na_2CO_3 (15.5 mL; 31 mmol) en etilenglicol dimetil éter (110 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N_2 . Después de 10 min, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.45 g; 1.6 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 12 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 20-45 μm ; fase móvil: 60% heptano, 40% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.6 g (41%) del intermediario 9.

b) Preparación del intermediario (10)

60

65

5



10

15

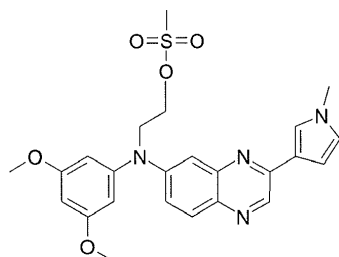
Terc-butóxido de potasio (0.4 g; 3.9 mmol) y 18-corona-6 (0.1g; 0.4 mmol) se añadieron a una solución del intermediario 9 (1.6 g; 3.1 mmol) en DMSO (30 mL) a t.a. La mezcla se agitó por 30 min y yodometano (0.6 mL; 9.1 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a t.a. por 1 h, se vertió sobre hielo y se extrajo (EtOAc). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 2.85 g de una mezcla cruda que contenía el intermediario 10 (aceite marrón).

20

Ejemplo A5

Preparación del intermediario 11

25



30

35

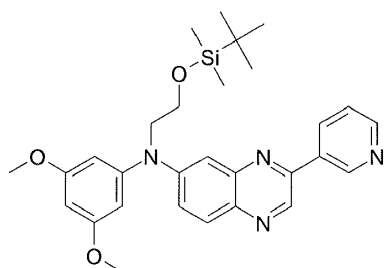
Cloruro de metanosulfonilo (0.37 mL; 4.7 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N₂ a una solución del compuesto 7 (0.95 g; 2.4 mmol) y Et₃N (0.8 mL; 5.9 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C por 30 min, después, 1 h a t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 1 g (96%) del intermediario 11.

40

Ejemplo A6

Preparación del intermediario 12

45



50

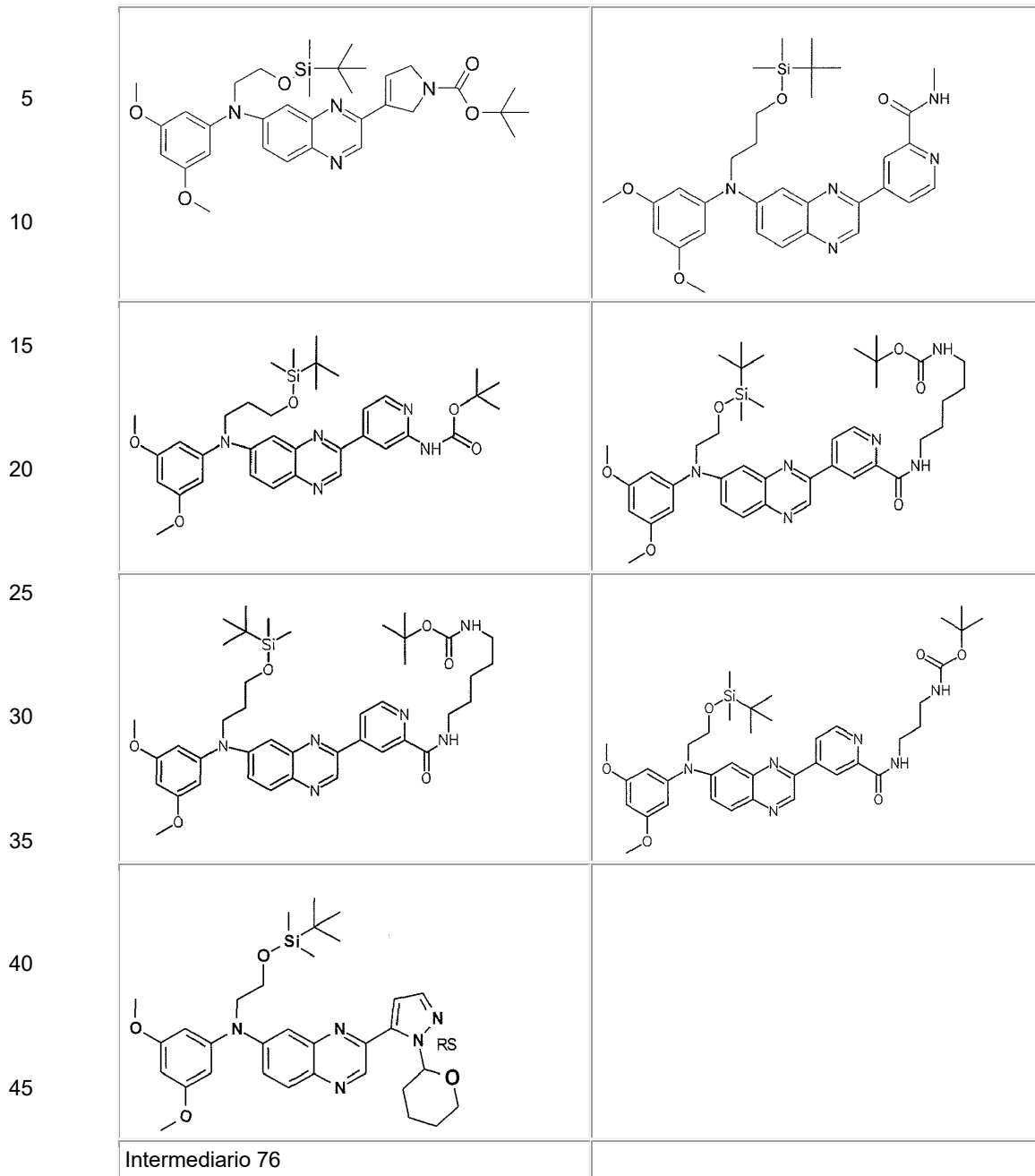
55

Una mezcla del intermediario 5b (1.5 g; 3.2 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (0.7 g; 3.5 mmol), K₃PO₄ (1.4 g; 6.4 mmol) y S-Phos (0.13 g; 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) y H₂O (15 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ por 10 min. Pd₂(dba)₃ (0.3 g; 0.32 mmol) se añadió en forma de porciones y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 4 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 2 g (cuantitativo) del intermediario 12 el cual se usó como tal en la próxima etapa de reacción.

60

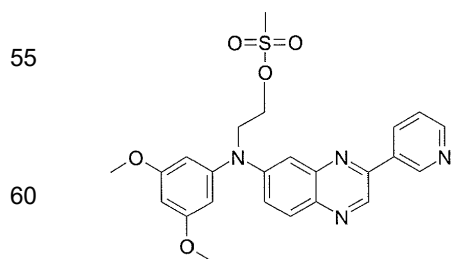
Los siguientes intermediarios se sintetizaron de acuerdo con un protocolo de reacción análogo:

65



50 Ejemplo A7

Preparación del intermediario 13



65

5 Cloruro de metanosulfonilo (0.25 mL; 3.2 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N₂ a una solución del compuesto 9 (0.65 g; 1.6 mmol), Et₃N (0.5 mL; 3.7 mmol) y DMAP (0.02 g, 0.16 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción se agitó 1 h a t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo sólido se tomó con Et₂O y el precipitado se filtró y se secó produciendo 0.8 g (99%) del intermediario 13.

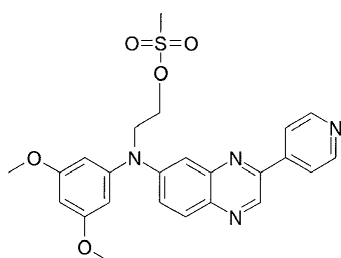
Ejemplo A8

Preparación del intermediario 15

10

15

20



25

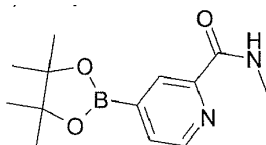
Cloruro de metanosulfonilo (0.17 mL; 2.1 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N₂ a una solución del compuesto 11 (0.43 g; 1 mmol), Et₃N (0.34 mL; 2.5 mmol) y DMAP (0.013 g, 0.11 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó 1 h a t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo (DCM). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse para dar 0.51 g (100%) del intermediario 15.

Ejemplo A9

a) Preparación del intermediario 16a

30

35



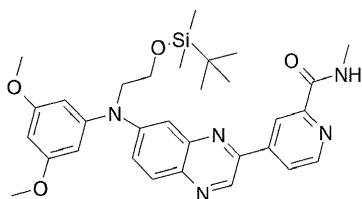
40

4-Cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida (1 g; 5.8 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.8 g; 7 mmol), acetato de potasio (0.9 g; 8.7 mmol) y S-Phos (0.14 g; 0.3 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ por 10 min. Pd(OAc)₂ (0.04 g; 0.2 mmol) se añadió en forma de porciones y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para proporcionar 1.9 g (99%) del intermediario 16a.

45

b) Preparación del intermediario (16)

50



55

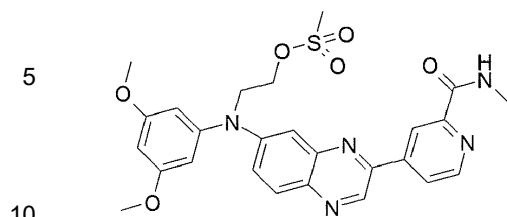
60

Una mezcla del intermediario 5b (1.5 g; 3.2 mmol), intermediario 16a (1.7 g; 6.4 mmol), K₃PO₄ (1.4 g; 6.4 mmol) y S-Phos (0.13 g; 0.3 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) y H₂O (15 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ por 10 min. Pd₂(dba)₃ (0.3 g; 3.2 mmol) se añadió en forma de porciones y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 300 g; fase móvil: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse para dar 0.8 g (44%) del intermediario 16.

Ejemplo A10

65

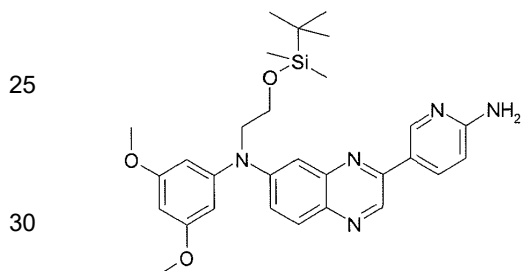
Preparación del intermediario 17



15 Cloruro de metansulfonilo (0.2 mL; 2.6 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N₂ a una solución del compuesto 13 (0.6 g; 1.3 mmol), Et₃N (0.45 mL; 3.3 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla de reacción se agitó 1 h a t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó hasta secarse para proporcionar 0.7 g del intermediario 17 el cual se usó sin purificación adicional en la próxima etapa.

Ejemplo A11

a) Preparación del intermediario 18



35 Una mezcla del intermediario 5b (10 g; 21 mmol), pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico (4.6 g; 21 mmol), K₃PO₄ (11.2 g; 52.7 mmol) y S-Phos (0.87 g; 2.1 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) y H₂O (50 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ por 10 min. Pd₂(dba)₃ (1.9 g; 2.1 mmol) se añadió en forma de porciones y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 18 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45µm, 1 kg; fase móvil: 0.5%NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse para dar 6.8 g (60%) del intermediario 18.

40

Los siguientes intermediarios se sintetizaron de acuerdo con un protocolo de reacción análogo:

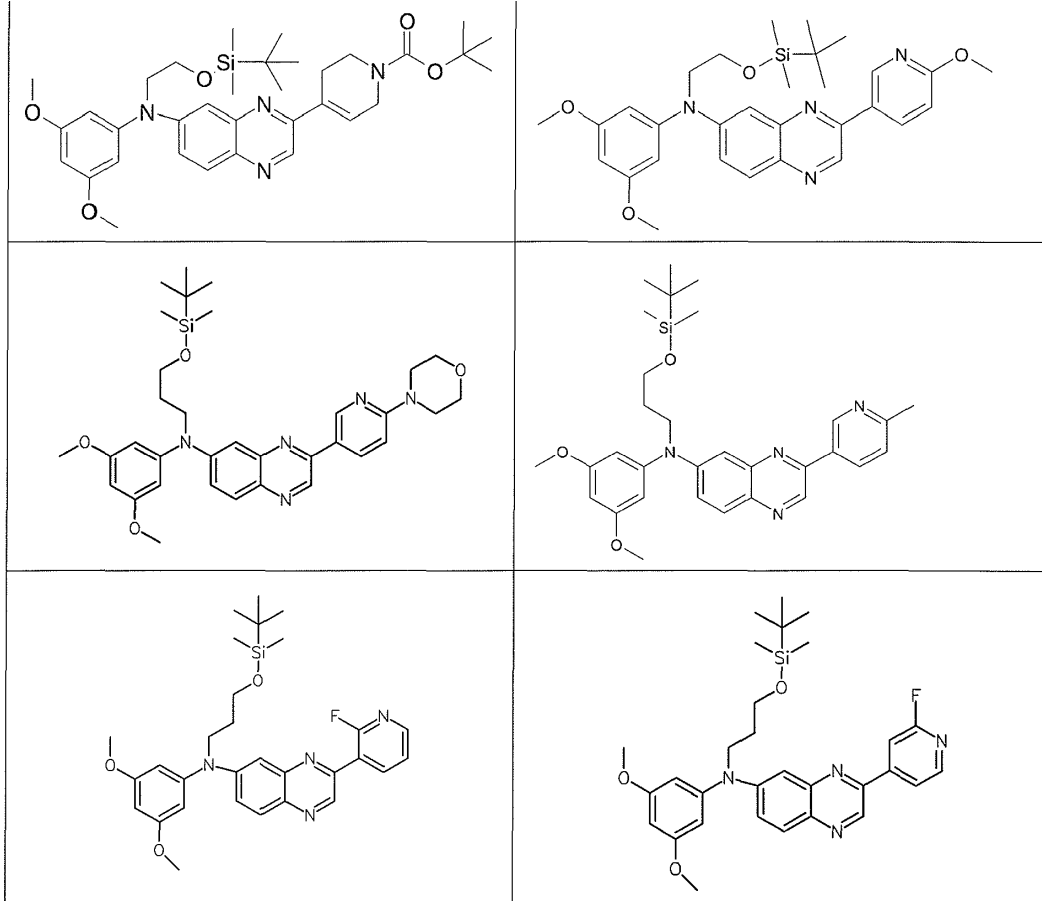
45

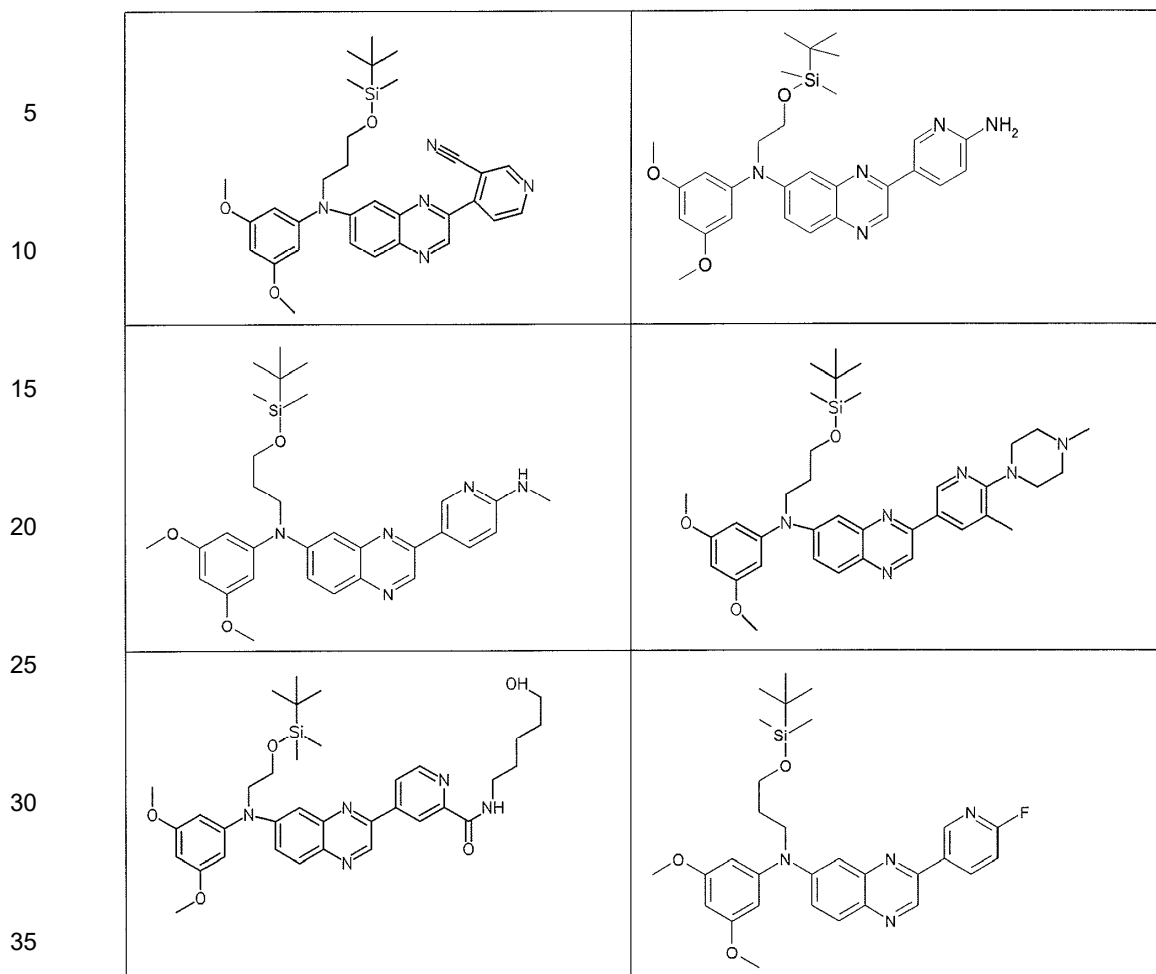
50

55

60

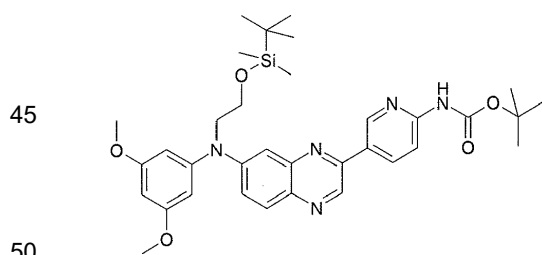
65





b-1) Preparación del intermediario 19

40



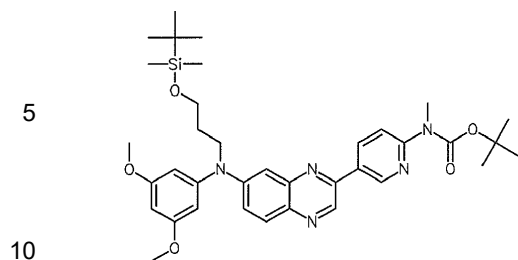
55

Ácido sulfámico (0.062 g; 0.64 mmol), después di-terc-butil-dicarbonato (8.4 g; 38.4 mmol) se añadieron a una solución del intermediario 18 (6.8 g; 12.8 mmol) en 2-metil-propanol (30 mL). La mezcla de reacción se agitó 45°C por 16 h. La mezcla se vertió sobre agua helada y DCM se añadió. La mezcla se basificó con K₂CO₃ 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 35-45µm; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 99% DCM, 1% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse para dar 6.5 g (80%) del intermediario 19.

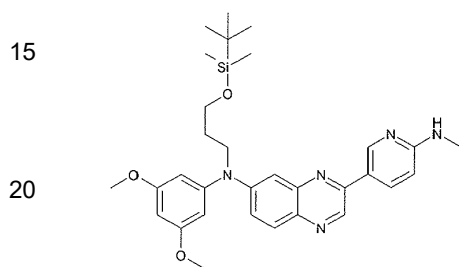
b-2) Preparación del intermediario 69

60

65



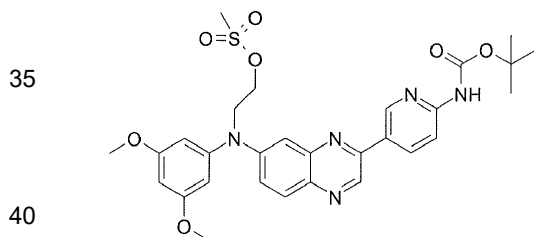
Una mezcla de



25 (1.3 g; 2.32 mmol), di-*tert*-butil dicarbonato (2.5 g; 11.61 mmol) y DMAP (28 mg; 0.23 mmol) en DCM (25 mL) se agitó a t.a. por 4 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo el intermediario 69 el cual se usó como tal en la próxima etapa de reacción.

Ejemplo A12

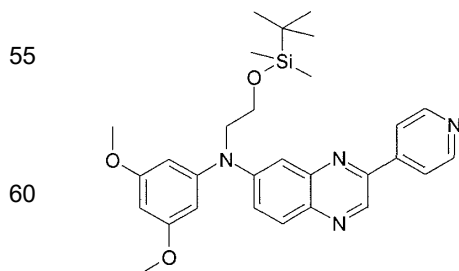
30 Preparación del intermediario 20



45 Cloruro de metanosulfonilo (0.81 mL; 10.4 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N₂ a una solución del compuesto 15 (2 g; 3.9 mmol), Et₃N (1.6 mL; 11.6 mmol) y DMAP (0.047 g, 0.4 mmol) en DCM (80 mL). La mezcla de reacción se agitó 1 h a t.a., se vertió sobre agua helada y DCM se añadió. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo sólido se tomó con DIPE y el precipitado se filtró y se secó produciendo 2.3 g (100%) del intermediario 20.

50 Ejemplo A13

Preparación del intermediario 14

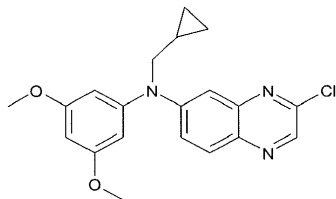


65

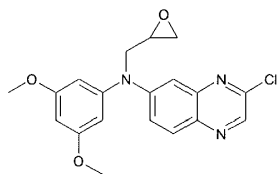
Una mezcla del intermediario 5b (1.5 g; 3.2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (0.7 g; 3.5 mmol), fosfato de potasio (1.4 g; 6.4 mmol) y S-Phos (0.13 g; 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) y H₂O (15 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ por 10 min. Pd₂(dba)₃ (0.3 g; 0.32 mmol) se añadió en forma de porciones y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 2 g (cuantitativo) del intermediario 14 el cual se usó como tal en la próxima etapa de reacción.

Ejemplo A14

a) Preparación del intermediario 21

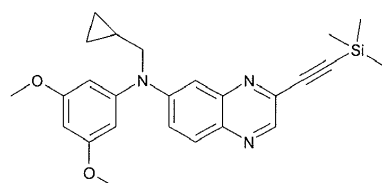


NaH (882 mg; 22.04 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución del intermediario 2 (5.8 g; 18.4 mmol) en DMF (100 mL) bajo N₂ a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó por 20 min y (bromometil)ciclopropano (2.2 mL; 22.04 mmol) se añadió en forma de gotas. La mezcla se agitó por otros 20 min a 5 °C, después a t.a. por 1.5 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse, produciendo 6.7 g (98 %) del intermediario 21.



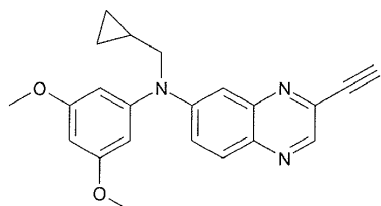
se preparó de acuerdo con un protocolo de reacción análogo.

b) Preparación del intermediario 22



Una mezcla del intermediario 21 (3 g, 8.11 mmol), trimetilsililacetileno (5.77 mL; 40.55 mmol), Et₃N (3.38 mL; 24.33 mmol) y PPh₃ unido por polímero (54 mg; 0.16 mmol) en DMSO (100 mL) se desgasificó por 10 min con N₂. CuI (15.5 mg; 0.08 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (114 mg; 0.16 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C por 5 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo (EtOAc). La capa orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15/40 μm 30g; fase móvil: gradiente de DCM 100% MeOH 0% a DCM 99% MeOH 1 °C). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 2.66 g (76%) del intermediario 22.

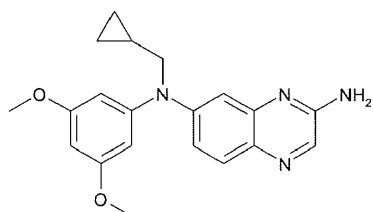
d) Preparación del intermediario 23



Una mezcla del intermediario 22 (2.6 g; 6.02 mmol) y K_2CO_3 (1.25 g; 9.0 mmol) en MeOH (150 mL) se agitó a t.a. por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se vertió en agua. La capa orgánica se decantó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 50g; fase móvil: gradiente de DCM 100% MeOH 0% a DCM 98% MeOH 2%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.85 g (85%) del intermediario 23.

Ejemplo A15

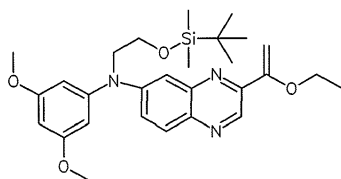
Preparación del intermediario 24



En un recipiente de presión, NH_3 líquido (50 mL) se añadió a una solución del intermediario 21 (5 g; 13.5 mmol) en DME (25 mL). La mezcla de reacción se calentó por 15 h a 110°C (la presión se elevó 60 bars), se enfrió hasta la t.a. y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH, 0.1% NH_4OH). Las fracciones puras se concentraron para dar 3.15 g (66%) del intermediario 24 (MP: 146°C (DSC)).

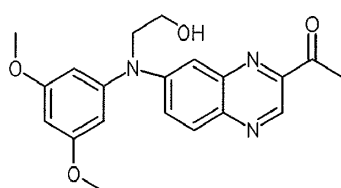
Ejemplo A16

a) Preparación del intermediario 25



$PdCl_2(PPh_3)_2$ (31 mg; 0.044 mmol) se añadió a una solución desgasificada del intermediario 5b (1.09 g; 2.30 mmol) y tributil-(1-etoxivinil)estaño (0.854 mL; 2.53 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C toda la noche, se enfrió hasta la t.a., se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: 85% ciclohexano, 15% EtOAc). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse produciendo 600 mg (51%) del intermediario 25.

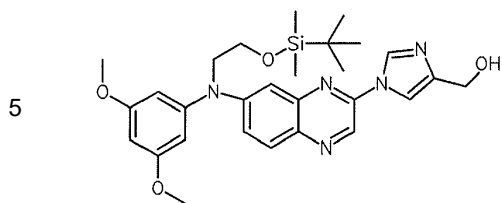
b) Preparación del intermediario 26



Una solución del intermediario 25 (600 mg; 1.18 mmol) en HCl ac. 3M (2 mL) y acetona (10 mL) se agitó a t.a. por 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y se basificó con una solución 10% de K_2CO_3 . La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse produciendo 410 mg (95%) intermediario 26.

Ejemplo A17

a) Preparación del intermediario (27)



10

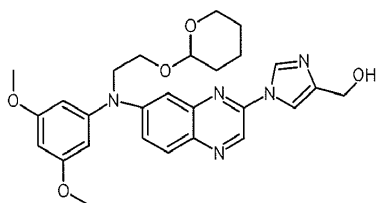
15

NaH 60% en aceite (337 mg; 8.44 mmol) se añadió a 0 °C a una solución de 4(5)-(hidroximetil)-imidazol (853 mg; 8.44 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL). La mezcla se agitó por 30 min a 0 °C y después una solución del intermediario 5b (2 g; 4.22 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C toda la noche, se enfrió hasta la t.a., se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 300g; fase móvil: 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse produciendo 925 mg (41%) del intermediario 27.

20

b) Preparación del intermediario 28

25



30

35

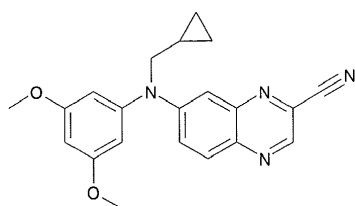
Una mezcla del intermediario 27 (1 g; 1.87 mmol), 3,4-dihidro-2H-piran (0.183 mL; 2.00 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (314 mg; 1.82 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a t.a. por 5 h después se sometió a reflujo toda la noche. THF (10 mL) se añadió, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 h. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 300g; fase móvil: gradiente de 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH a 0.5% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 160 mg (16%) del intermediario 28.

Ejemplo A18

40

Preparación del intermediario 29

45



50

55

En un recipiente de presión, una suspensión del intermediario 21 (2.4 g; 6.5 mmol), PPh₃ (170 mg; 0.65 mmol) y cianuro de zinc (762 mg; 6.5 mmol) en ACN (24 mL) se desgasificó con N₂ por 5 min. Pd(PPh₃)₄ se añadió y la mezcla se desgasificó adicionalmente por 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C por 2 h, se evaporó hasta secarse y se tomó con una mezcla de agua/DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40µm 90g; fase móvil: 80% ciclohexano, 20% EtOAc). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse y el residuo se cristalizó a partir de Et₂O. La filtración del precipitado proporcionó 1.73 g (74%) del intermediario 29.

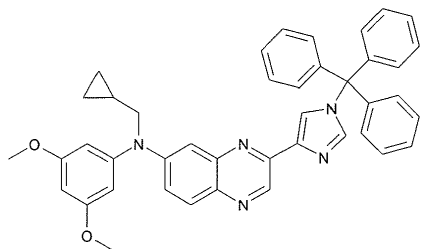
60

Ejemplo A19

Preparación del intermediario 30

65

5



10

15

20

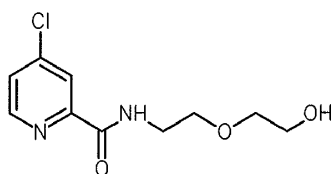
A t.a., bromuro de etil magnesio (3M en Et₂O) (460 μ L; 1.38 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (0.5 g; 1.15 mmol) en THF (3 mL) bajo un flujo de N₂. La mezcla se agitó a t.a. por 30 min. Después, ZnCl (313 mg; 2.29 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h. Una solución del intermediario 21 (424 mg; 1.15 mmol) en THF (2 mL) y Pd(PPh₃)₄ (66 mg; 0.057 mmol) se añadieron y la mezcla se sometió a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa ac. se extrajo con DCM y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones que contenían el intermediario 30: 128 mg (pureza: 83% basado en LC/MS) del intermediario 30 y 110 mg (pureza: 81% basado en LC/MS) del intermediario 30.

25

Ejemplo A20

a) Preparación del intermediario 31

30



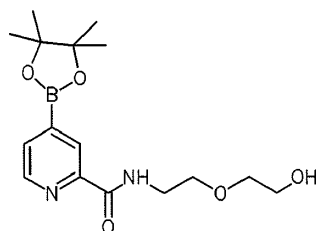
35

Metil éster del ácido 4-cloro-2-piridinacarboxílico (2 g; 11.6 mmol) se añadió a 70 °C a una solución de 2-(2-aminoetoxi)etanol (11.7 mL; 116.5 mmol) en THF (120 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 h, se enfrió hasta la t.a. y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 μ m 450g; fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH, 0.5% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 2.4 g (84%) del intermediario 31.

40

b) Preparación del intermediario 32

45



50

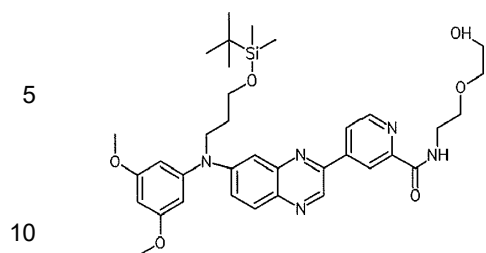
Una mezcla del intermediario 31 (2.3 g; 9.4 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.86 g; 11.3 mmol), acetato de potasio (1.38 g; 14.1 mmol), S-Phos (231 mg; 0.56 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) se desgasificó con N₂. Después de 10 min, Pd(OAc)₂ (63 mg; 0.29 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 1 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 2.1 g (66%) del intermediario 32.

55

c) Preparación del intermediario 33

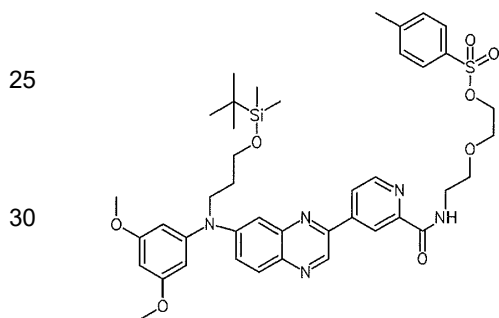
60

65



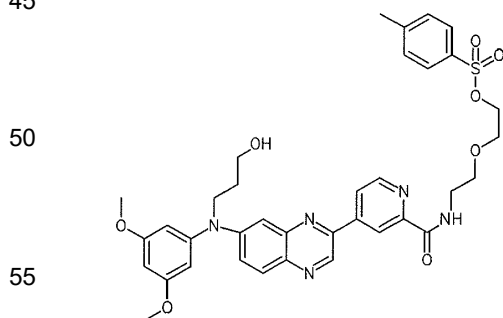
15 Una mezcla del intermediario 5a (968 mg; 1.98 mmol), intermediario 32 (1 g; 2.97 mmol), K_3PO_4 (842 mg; 3.97 mmol), S-Phos (81.4 mg; 0.198 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y H_2O (7 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N_2 . Después de 10 min, $Pd_2(dba)_3$ (182 mg; 0.198 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se calentó a $100\text{ }^\circ C$ por 18 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 μm 450; fase móvil: 96% DCM, 4% MeOH, 0.1% NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 624 mg (47%) del intermediario 33.

20 d) Preparación del intermediario 34



35 Cloruro de p-toluenosulfonilo (317 mg; 1.66 mmol) se añadió en forma de porciones a $5\text{ }^\circ C$ bajo un flujo de N_2 a una solución del intermediario 33 (550 mg; 0.83 mmol), DMAP (10 mg; 0.08 mmol) y Et_3N (266 μL ; 1.91 mmol) en DCM (12 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua se añadió. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 96% DCM, 4% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 400 mg (59%) del intermediario 34.

45 e) Preparación del intermediario 35

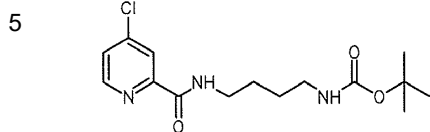


60 Una solución de TBAF 1M en THF (637 μL ; 0.64 mmol) se añadió a una solución del intermediario 34 (400 mg; 0.49 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 5 μm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 99% DCM, 1% MeOH, 0.1% NH_4OH a 92% DCM, 8% MeOH, 0.8% NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 118 mg (34%) del intermediario 35, y 50 mg (19%) del compuesto 43 (el cual también puede prepararse de acuerdo con el protocolo de síntesis descrito en B40).

65

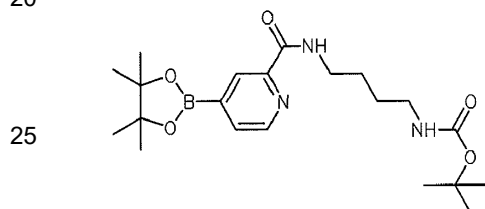
Ejemplo A21

a) Preparación del intermediario 36



15 Cloruro de magnesio (190 mg; 1.99 mmol) después N-Boc-1,4-diaminobutano (1.5 g; 7.97 mmol) se añadieron a t.a. a una solución de metil éster del ácido 4-cloro-2-piridinacarboxílico (883 mg; 3.98 mmol) en THF (7 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 h después 5 mL de agua se añadieron seguido por 2.5 mL de HCl 1N. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m, 40g; fase móvil: 0% MeOH, 100% DCM a 2% MeOH, 98% DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1 g (76%) del intermediario 36.

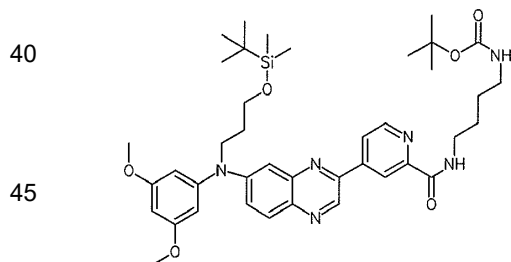
b) Preparación del intermediario 37



30 Una mezcla del intermediario 36 (1 g; 3.05 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.93 g; 3.66 mmol), acetato de potasio (449 mg; 4.57 mmol), S-Phos (75 mg; 0.18 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó con N_2 . Después de 10 min, $Pd(OAc)_2$ (20.5 mg; 0.09 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 1 h, se enfrió hasta la t.a. y se vertió en agua. EtOAc se añadió y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo el intermediario 37 el cual se usó como tal en la próxima etapa de reacción.

35

c) Preparación del intermediario 38



50 Una mezcla del intermediario 5a (1 g; 2.05 mmol), intermediario 37 (1.28 g; 3.05 mmol), fosfato de potasio (869 mg; 4.1 mmol), S-Phos (84 mg; 0.20 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y H_2O (8 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N_2 . Después de 10 min, $Pd_2(dba)_3$ (187 mg; 0.20 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 4 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40g; fase móvil: 97% DCM, 3% MeOH, 0.1% NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.27 g (83%) del intermediario 38.

55

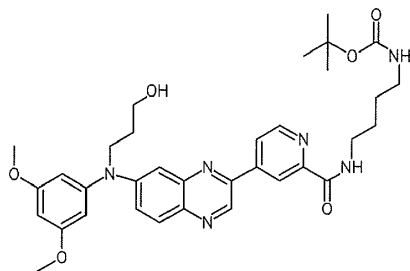
d) Preparación del intermediario 39

60

65

5

10



15

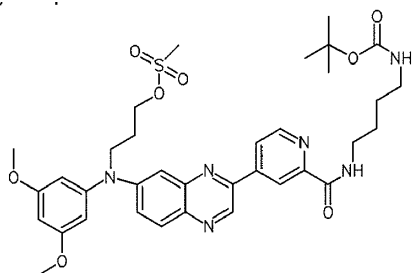
Una solución de TBAF 1M en THF (443 μ L; 0.44 mmol) se añadió a 0 °C bajo un flujo de N₂ a una solución del intermediario 78.4 (300 mg; 0.40 mmol) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 2 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica, 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 98% DCM, 2% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 251 mg (99%) del intermediario 39.

20

e) Preparación del intermediario 40

25

30



35

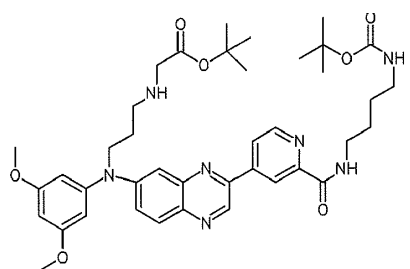
Cloruro de metanosulfonilo (36.8 μ L; 0.47 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C bajo un flujo de N₂ a una solución del intermediario 39 (250 mg; 0.39 mmol), y Et₃N (85.1 μ L; 0.59 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua se añadió. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 267 mg (95%) del intermediario 40.

40

f) Preparación del intermediario 41

45

50

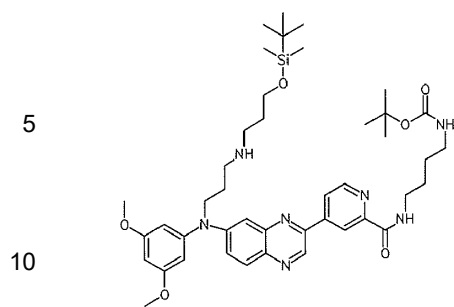


55

Una mezcla del intermediario 40 (100 mg; 1.08 mmol) y terc-butyl éster de glicina (96 μ L; 0.705 mmol) en DMF (0.7 mL) se calentó a 70 °C por 4h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se diluyó con EtOAc y se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de 0.4% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH a 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 90 mg (86%) del intermediario 41.

60

65

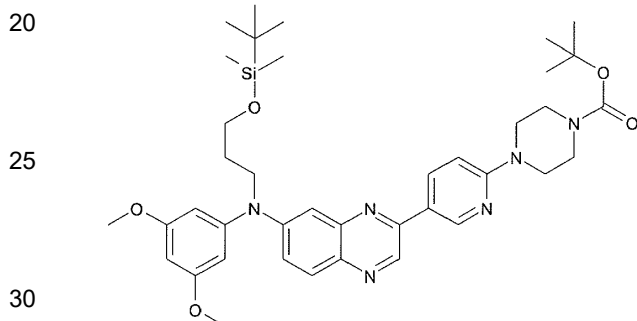


se preparó de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al descrito para el intermediario 41.

15

Ejemplo A22

Preparación del intermediario (42)



35

40

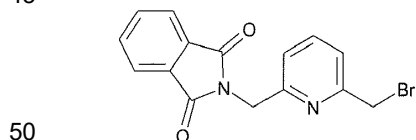
El intermediario 5a (3.75 g; 7.68 mmol), pinacol del ácido 2-(4-boc-piperazina)piridina-5-borónico (2.99 g; 7.68 mmol) y fosfato de potasio (4.08 g; 19.2 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (100 mL) y agua (20 mL) se agitó y se desgasificó a t.a. bajo un flujo de N₂ (burbujeo). Después de 10 min, Pd₂(dba)₃ (705 mg; 0.77 mmol) y S-Phos (315 mg; 0.768 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 2 h, se enfrió hasta la t.a. y se evaporó hasta secarse. El aceite se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de 60% heptano, 40% EtOAc a 40% heptano, 60% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para proporcionar 2.14 g (37%) del intermediario 42.

40

Ejemplo A23

a) Preparación del intermediario 43

45



55

Ftalimida de potasio (2.64 g; 14.3 mmol) se añadió en forma de porciones a t.a. a 2,6-bis(bromometil)piridina (3.78 g; 14.3 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante el fin de semana. La mezcla se vertió sobre hielo. El precipitado obtenido se filtró, se secó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 35/45µm 80g; fase móvil: DCM 100%). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar 2.23 g (47%) del intermediario 43.

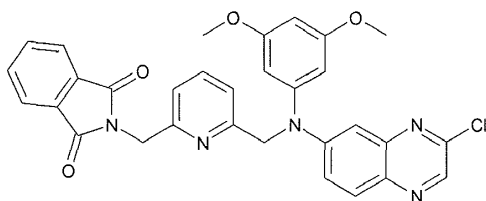
55

b) Preparación del intermediario (44)

60

65

5

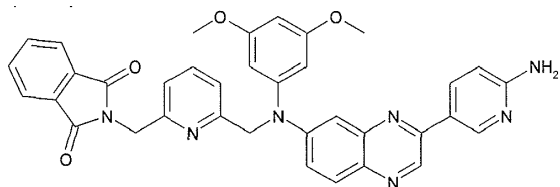


10 Hidruro de sodio 60% en aceite (294 mg; 7.35 mmol) se añadió en forma de porciones a 5 °C bajo N₂ a una solución del intermediario 2 (1.93 g; 6.12 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por 20 min y el intermediario 43 (2.23 g; 6.73 mmol) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó por 20 min a 5 °C después, a t.a. por 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O y se secó para dar 3 g (87%) del intermediario 44.

15

c) Preparación del intermediario 45

20



25

30 Una mezcla del intermediario 44 (1.2 g; 2.12 mmol), pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico (0.56 g; 2.54 mmol), S-Phos (87 mg; 0.21 mmol) y fosfato de potasio (900 mg; 4.24 mmol) en 1,4-dioxano (58 mL) y agua (17 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂ (burbujeo). Después de 10 min, Pd₂(dba)₃ se añadió en forma de porciones y la mezcla se calentó a 80 °C por 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió sobre agua helada. EtOAc se añadió y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® la cual se lavó con EtOAc. Las capas orgánica y ac. se separaron. Después, la capa ac. se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se mezclaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.7% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar 0.22g (16%) del intermediario 45.

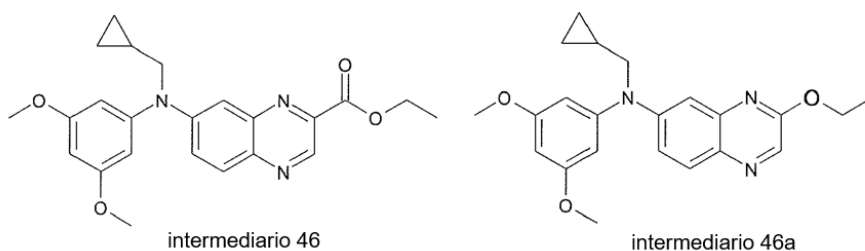
35

Ejemplo A24

40

a) Preparación del intermediario 46 y el intermediario 46a

45



50

intermediario 46

intermediario 46a

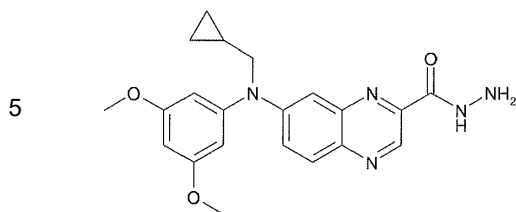
55

60

Una mezcla del intermediario 21 (3.2 g; 8.65 mmol), Pd(OAc)₂ (194 mg; 0.86 mmol), PPh₃ (3.4 g; 12.98 mmol), K₂CO₃ (2.39 g; 17.30 mmol) en DMF (32 mL) y EtOH (32 mL) se calentó a 90 °C toda la noche bajo 10 Bars de CO₂ en un recipiente de presión. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió sobre agua helada. EtOAc se añadió y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® la cual se lavó con EtOAc. Después, el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica lavada con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 90g; fase móvil: 80% ciclohexano, 20% EtOAc). Dos fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta secarse: 500 mg (14%) del intermediario 46; y 340 mg de un residuo del intermediario el cual se cristalizó a partir de DIPE/pentano, se filtró y se secó al vacío produciendo 108 mg (3%) del intermediario 46a (MP: 85°C Kofler).

b) Preparación del intermediario 47

65



10

15

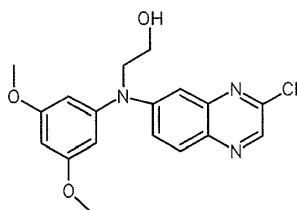
Monohidrato de hidrazina (381 μ L; 12.27 mmol) se añadió en forma de gotas a t.a. a una suspensión del intermediario 46 (500 mg; 1.23 mmol) en EtOH (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 6 h, se enfrió hasta la t.a. y se evaporó hasta secarse. El residuo se trituró con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 420 mg (87%) del intermediario 47.

Ejemplo A25

Preparación del intermediario 48

20

25



30

Una solución de TBAF 1M en THF (1.7 mL; 1.671 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 5b (720 mg; 1.519 mmol) en THF (14 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 491 mg (90%) del intermediario 48.

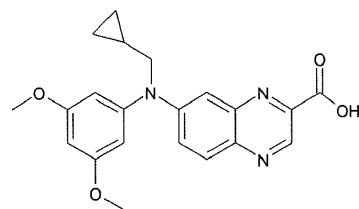
35

Ejemplo A26-A

Preparación del intermediario 49

40

45



50

Una mezcla del intermediario 21 (2.4 g, 6.49 mmol) y acetato de potasio (1.4 g; 14.27 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se desgasificó por 10 min. Pd(PPh₃)₄ (0.75 g; 0.65 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo 10 Bars de CO₂ por 15 h. La reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla de reacción se decantó y la capa ac. se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo sólido se tomó con ACN y el precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 1.6 g (65%) del intermediario 49. El filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m 50g; fase móvil: gradiente de 0% ácido fórmico ac., 95% DCM, 5% MeOH a 0.2% ácido fórmico ac., 93% DCM, 7% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo resultante se tomó con ACN/Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo una cantidad adicional (143 mg; 6%) del intermediario 49 (MP: 196°C (DSC)).

55

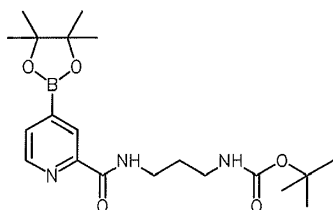
60

Ejemplo A26-B

a) Preparación del intermediario 50

65

5



10

15

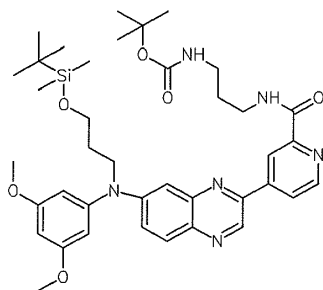
Una mezcla de ácido [3-[[[4-cloro-2-piridinil]carbonil]amino]propil]carbámico, 1,1-dimetiletil éster (1.32 g; 4.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.28 g; 5.05 mmol), acetato de potasio (619 mg; 6.31 mmol), S-Phos (104 mg; 0.25 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó con N₂. Después de 10 min, Pd(OAc)₂ (28 mg; 0.13 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió en agua. EtOAc se añadió y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo el intermediario 50 el cual se usó como tal en la próxima etapa de reacción.

b) Preparación del intermediario 51

20

25

30



35

Una mezcla del intermediario 5a (1 g; 2.05 mmol), intermediario 50 (1.16 g; 2.87 mmol), K₃PO₄ (869 mg; 4.1 mmol), S-Phos (84 mg; 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y H₂O (8 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂. Después de 10 min, Pd₂(dba)₃ (187 mg; 0.21 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 4 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 40g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH₄OH a 95% DCM, 5% MeOH, 0.5% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.35 g (90%) del intermediario 51.

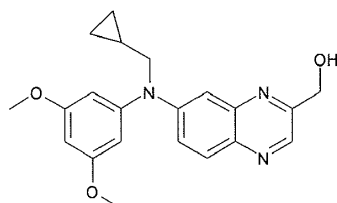
40

Ejemplo A27

a) Preparación del intermediario 52

45

50



55

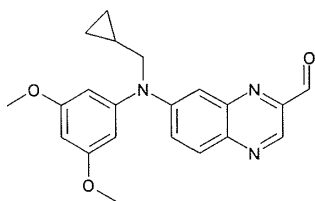
60

Cloroformiato de isobutilo (2 mL; 15.4 mmol) se añadió en forma de gotas a 5 °C a una solución del intermediario 49 (4.5 g; 11.86 mmol) y Et₃N (3.3 mL; 23.72 mmol) en THF (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1 h, y se añadió después en forma de gotas a una solución de borohidruro de sodio (897 mg; 23.721 mmol) en una mezcla de THF (40 mL) y agua (80 mL) manteniendo la temperatura a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1 h más, y se apagó después con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 300g; fase móvil: 0.5% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.5 g (35%) del intermediario 52.

b) Preparación del intermediario 53

65

5



10

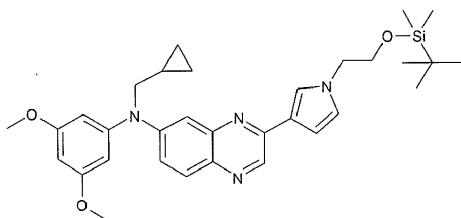
A una solución del intermediario 52 (1.25 g; 3.42 mmol) en DCM (50 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (1.49 g; 17.1 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 18 h, después, se enfrió hasta la t.a. y el catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó hasta secarse produciendo 1.2 g (96%) del intermediario 53 el cual se usó directamente en la próxima etapa de reacción sin ninguna purificación adicional.

15

Ejemplo A28

Preparación del intermediario 54

20



25

NaH 60% en aceite (104 mg; 2.6 mmol) se añadió en forma de porciones a 0 °C al compuesto 36 (650 mg; 1.62 mmol) y (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (621 mg; 2.6 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se sometió a reflujo toda la noche en un tubo sellado, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40µm 30g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar 570 mg (63%) del intermediario 54.

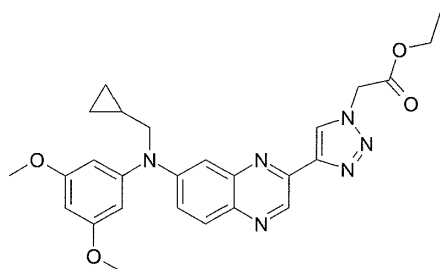
30

35

Ejemplo A29

Preparación del intermediario 55

40



45

50

CuI (19 mg; 0.10 mmol) después DIPEA (302 µL; 1.73 mmol) se añadieron a 5 °C a una solución del intermediario 23 (362 mg; 1.01 mmol) y azidoacetato de etilo (0.5 mL; 2.01 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 3 h se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.3% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 370 mg (75%) del intermediario 55.

55

Ejemplo A30

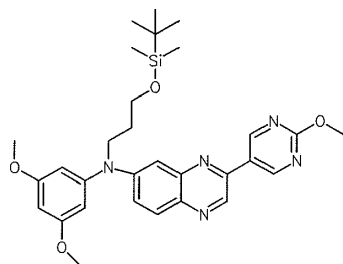
a) Preparación del intermediario 56

60

65

5

10



15

20

Una mezcla del intermediario 5a (500 mg; 1.02 mmol), ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico (237 mg; 1.54 mmol), K_3PO_4 (435 mg; 2.05 mmol) y S-Phos (84 mg; 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (12.25 mL) y H_2O (5 mL) se desgasificó con N_2 . Después de 10 min, $Pd_2(dba)_3$ (94 mg; 0.10 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se calentó a $90\text{ }^\circ C$ por 5 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 300g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 420 mg (73%) del intermediario 56.

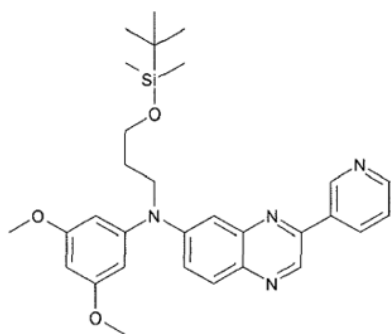
El intermediario 56 se usa en la síntesis del compuesto 141.

Los siguientes intermediarios se sintetizaron de acuerdo con un protocolo de reacción análogo:

25

30

35

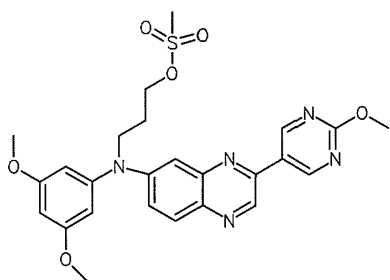


40

b-1) Preparación del intermediario 57

45

50



55

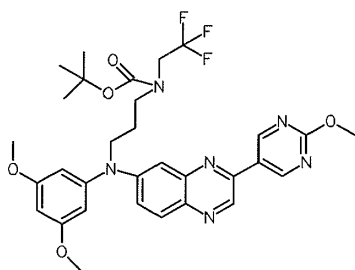
Cloruro de metanosulfonilo (64 μL ; 0.83 mmol) se añadió en forma de gotas a $5\text{ }^\circ C$ bajo un flujo de N_2 a una solución del compuesto 141 (275 mg; 0.61 mmol), y Et_3N (132 μL ; 0.92 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua se añadió. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 302 mg (93%) del intermediario 57.

60

b-2) Preparación del intermediario 58

65

5



10

15

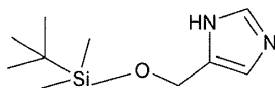
NaH 60% en aceite (45.7 mg; 1.14 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución del intermediario 57 (300 mg; 0.57 mmol) en DMA (10 mL) a 5 °C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C por 15 min, y después *tert*-butil N-(2,2,2-trifluoroetil) carbamato (227 mg; 1.14 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a., se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo el intermediario 58 el cual se usó como tal en la próxima etapa de reacción.

20

Ejemplo A31

a) Preparación del intermediario 59

25



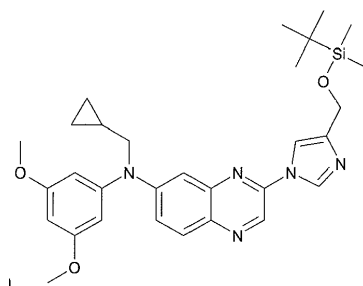
30

Et₃N (1.7 mL; 12.3 mmol) seguido por *tert*-butildimetilsilicloruro (0.82 g; 5.44 mmol) se añadieron a una solución de 4(5)-(hidroximetil)-imidazol (0.5 g; 4.94 mmol) en DMF (7 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3 h a t.a. y se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 100% DCM) para proporcionar 920 mg (87%; colourless oil) del intermediario 59.

35

b) Preparación del intermediario 60

40



45

50

NaH (26 mg; 0.649 mmol) se añadió a 0 °C al intermediario 59 (122 mg; 0.54 mmol) en solución en DMF (2 mL). La mezcla se agitó por 30 min a 0 °C después el intermediario 21 (200 mg; 0.54 mmol) en solución en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C toda la noche, se enfrió hasta la t.a. y se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo (302 mg, aceite naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10µm 60g; fase móvil: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 2 fracciones de respectivamente 85 mg (29%) y 61 mg (21%) del intermediario 60.

55

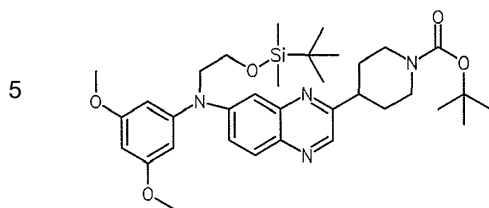
El intermediario 60 se usó para la síntesis del compuesto 105.

Ejemplo A32

60

Preparación del intermediario 61

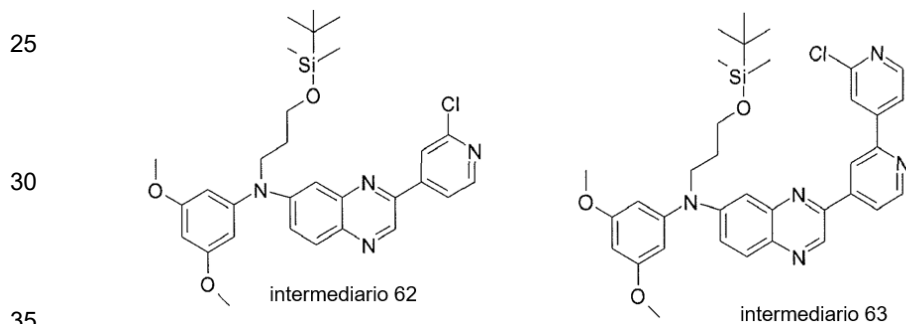
65



15 Yoduro de 4-piperidinilzinc (610 mg; 1.62 mmol) se añadió en forma de gotas bajo un flujo de N₂ a una mezcla del intermediario 5b (554 mg; 1.16 mmol), complejo PdCl₂dppf.DCM (28 mg; 0.035 mmol) y CuI (13 mg; 0.069 mmol) en DMA (3 mL). La mezcla se agitó a 115°C por 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH₄OH a 97% DCM, 3% MeOH, 0.3% NH₄OH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse produciendo 65mg (9%) del intermediario 61.

20 Ejemplo A33

Preparación del intermediario 62 y el intermediario 63

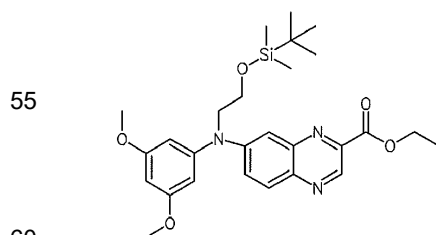


40 Una mezcla del intermediario 5a (500 mg; 1.024 mmol), ácido 2-cloropiridina-4-borónico (242 mg; 1.537 mmol), K₃PO₄ (435 mg; 2.05 mmol) y S-Phos (84 mg; 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y H₂O (5 mL) se desgasificó con N₂. Después de 10 min, Pd₂(dba)₃ (94 mg; 0.10 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 3 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 300g; fase móvil: 60% heptano, 40% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 325 mg (56%) del intermediario 62 y 207 mg (31%) del intermediario 63. El intermediario 62 se usó para la síntesis del compuesto 136.

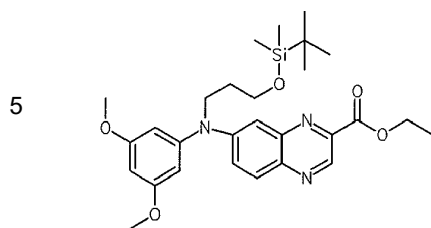
45 El intermediario 63 se usó para la síntesis del compuesto 133.

Ejemplo A34

50 a) Preparación del intermediario 64

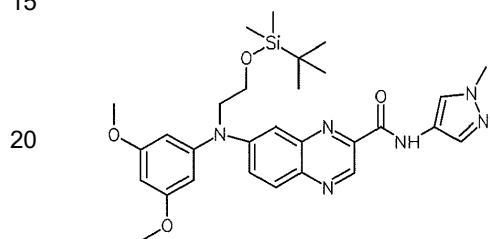


65 Una mezcla del intermediario 5b (3 g; 6.33 mmol), acetato de paladio(II) (710 mg; 3.16 mmol), 1,3-bis(difenilofosfino)propano (1.3 g; 3.16 mmol) y acetato de potasio (1.2 g; 12.66 mmol) en EtOH (120 mL) se calentó bajo 5 bars de CO en un recipiente de presión a 90 °C por 18h. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite® y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se filtró sobre una almohadilla de sílica gel (SiOH irregular 60µm; fase móvil: 99% DCM, 1% MeOH). El filtrado se evaporó hasta secarse produciendo 3.4 g (100%) del intermediario 64.



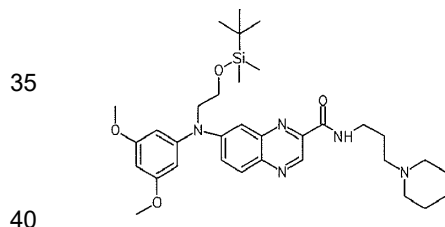
(intermediario 64b) se preparó de acuerdo con un protocolo análogo, pero el intermediario 5a se usó en lugar del intermediario 5b.

b) Preparación del intermediario 65

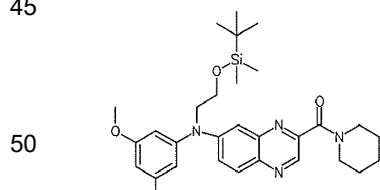


25 Una mezcla del intermediario 64 (500 mg; 0.98 mmol) y 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina (285 mg; 2.93 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (5 mL) se calentó a 90 °C por 18 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm, 40g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 65 mg (12%) del intermediario 65.

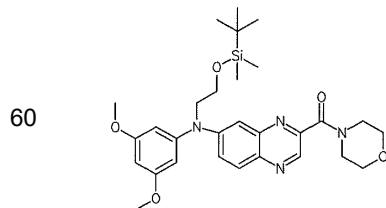
30 El intermediario 65 se usó para la síntesis del compuesto 184.



45 se preparó a partir del intermediario 64 de acuerdo con un protocolo análogo, pero 1-(3-aminopropil)-piperidina se usó en lugar de 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina, y ninguna N,N-diisopropiletilamina se añadió a la mezcla de reacción. Se usó para la síntesis del compuesto 177.



55 se preparó a partir del intermediario 64 de acuerdo con un protocolo análogo, pero piperidina se usó en lugar de 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina, y ninguna N,N-diisopropiletilamina se añadió a la mezcla de reacción. Se usó para la síntesis del compuesto 175.

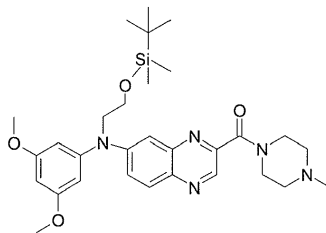


65

se preparó a partir del intermediario 64 de acuerdo con un protocolo análogo, pero morfolina se usó en lugar de 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina, y ninguna N,N-diisopropiletilamina se añadió a la mezcla de reacción. Se usó para la síntesis del compuesto 176.

5

10

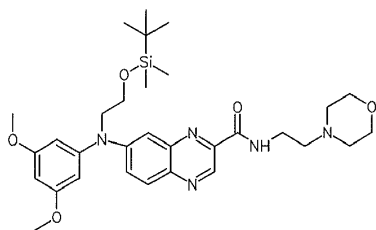


15

se preparó a partir del intermediario 64 de acuerdo con un protocolo análogo, pero 1-metilpiperazina se usó en lugar de 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina, y ninguna N,N-diisopropiletilamina se añadió a la mezcla de reacción. Se usó para la síntesis del compuesto 174.

20

25

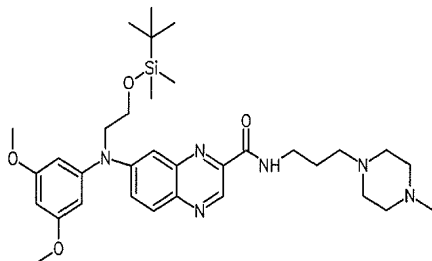


30

se preparó a partir del intermediario 64 de acuerdo con un protocolo análogo, pero 4-(2-aminoetil)-morfolina se usó en lugar de 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina, y ninguna N,N-diisopropiletilamina se añadió a la mezcla de reacción. Se usó para la síntesis del compuesto 153.

35

40

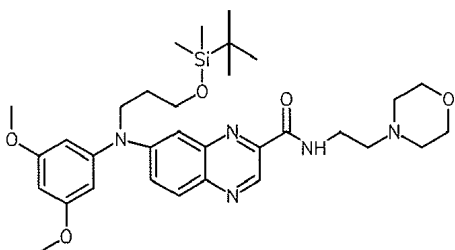


45

se preparó a partir del intermediario 64 de acuerdo con un protocolo análogo, pero 1-(3-aminopropil)-4-metil piperazina se usó en lugar de 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina, y ninguna N,N-diisopropiletilamina se añadió a la mezcla de reacción. Se usó para la síntesis del compuesto 154.

50

55



60

se preparó a partir del intermediario 64b de acuerdo con un protocolo análogo, pero 2-morfolinoetanamina se usó en lugar de 1-metil-1-H-pirazol-4-ilamina, y ninguna N,N-diisopropiletilamina se añadió a la mezcla de reacción. Se usó para la síntesis del compuesto 152.

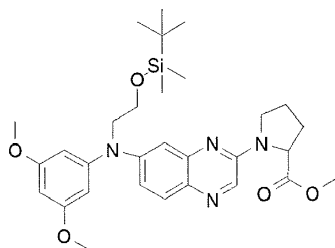
Ejemplo A35

a) Preparación del intermediario 66

65

5

10



15

Una mezcla del intermediario 5b (500 mg; 1.055 mmol), L-prolina metil éster clorhidrato (349 mg; 2.11 mmol) y Et₃N (0.44 mL; 3.16 mmol) en ACN se calentó a 90 °C por 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40µm 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 125 mg (21%) del intermediario 66. El intermediario 66 se usó para la síntesis del compuesto 172.

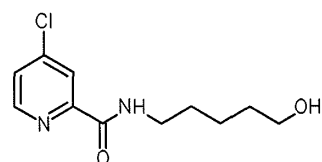
20

Ejemplo A36

a) Preparación del intermediario 67

25

30



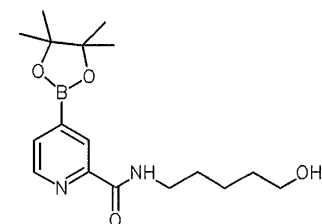
35

4-cloropicolinato de metilo (2 g; 11.66 mmol) se añadió en forma de porciones a 70 °C a una solución de 5-amino-1-pentanol (6 g; 58.28 mmol) en THF (120 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 horas, se enfrió hasta la t.a. y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45µm 450g; fase móvil: 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 2.3 g (81%) del intermediario 67.

b) Preparación del intermediario 68

40

45



50

Una mezcla del intermediario 67 (2.3 g; 9.48 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.9 g; 11.37 mmol), acetato de potasio (1.4 g; 14.22 mmol), S-Phos (233 mg; 0.57 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se desgasificó con N₂. Después de 10 min, se añadió acetato de paladio(II) (281 mg; 0.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 6 h, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo el intermediario 68 el cual se usó como tal en la próxima etapa.

55

Ejemplo A37

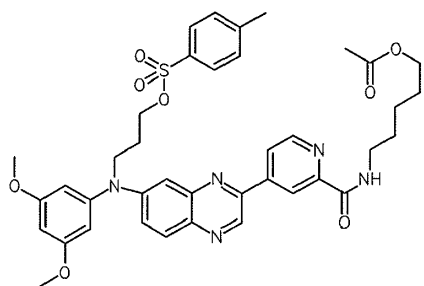
a) Preparación del intermediario 70

60

65

5

10



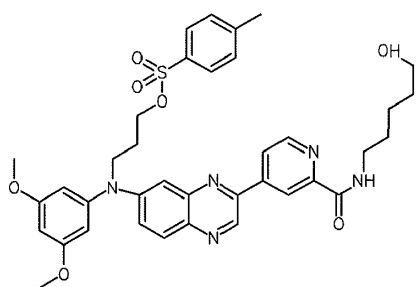
15

El intermediario 70 se preparó de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al descrito en el Ejemplo A3.

b) Preparación del intermediario 71

20

25



30

K_2CO_3 (782 mg; 5.66 mmol) se añadió a una solución del intermediario 70 (1.4 g; 1.89 mmol) en MeOH (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 50g; fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH, 0.5% NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.11 g (84%) del intermediario 71.

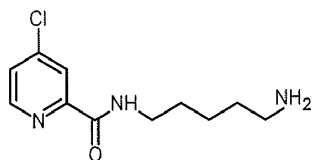
35

Ejemplo A38

a) Preparación del intermediario 72

40

45



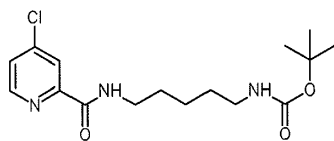
50

Metil éster del ácido 4-cloro-2-piridinacarboxílico (1.5 g; 8.72 mmol) se añadió en forma de porciones a 70°C a una solución de 1,5-diaminopentano (5 g; 48.93 mmol) en THF (90 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 h, se enfrió hasta la t.a. y el solvente se evaporó. El residuo se tomó con DCM y la capa orgánica se lavó con agua varias veces, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 μ m 450g; fase móvil: 1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 1.55 g (73%) del intermediario 72.

55

b) Preparación del intermediario 73

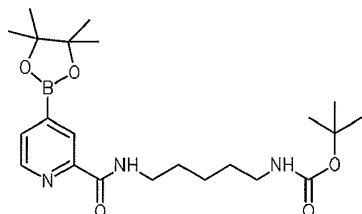
60



65

Di-terc-butyl dicarbonato (1.8 g; 8.34 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución del intermediario 72 (1.55 g; 6.41 mmol), DMAP (78 mg; 0.64 mmol) y Et₃N (1.34 mL; 9.62 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 1h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua se añadió. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 40g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 2 g (91%) del intermediario 73.

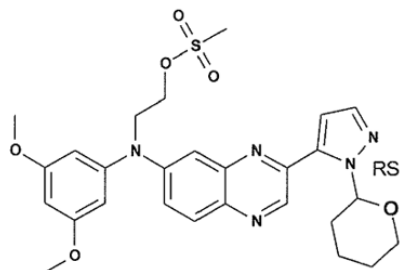
c) Preparación del intermediario 74



Una mezcla del intermediario 73 (1.92 g; 5.62 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.71 g; 6.74 mmol), acetato de potasio (827 mg; 8.42 mmol), S-Phos (138 mg; 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se desgasificó con N₂. Después de 10 min, Pd(OAc)₂ (38 mg; 0.17 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 1 hora, se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo el intermediario 74 el cual se usó como tal en la próxima etapa de reacción.

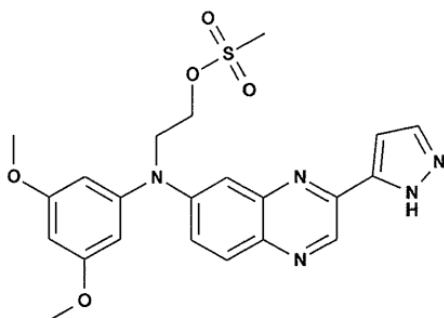
Ejemplo A39

Preparación de una mezcla de intermediarios 77 y 78



intermediario 77

y



intermediario 78

Cloruro de metanosulfonilo (0.249 mL; 3.22 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del compuesto 187 (0.51 g; 1.07 mmol) y trietilamina (0.448 mL; 3.22 mmol) en DCM (10 mL) a -10°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó below 0°C por 1 hora después, a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y DCM se añadió. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó hasta secarse (temperatura del baño de evaporador rotatorio: 25 a 30°C) para dar 0.59 g de una mezcla del intermediario 77 y el intermediario 78 el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

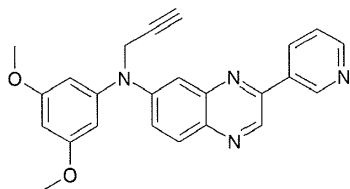
B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1

5

10



15

K_2CO_3 (0.43 g; 3.1 mmol) se añadió al intermediario 4 obtenido en el Ejemplo A1.d (1.45 g; 3.1 mmol) en MeOH (40 mL). La solución se agitó a t.a. por 3 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse produciendo 1.1 g (89%) del compuesto 1.

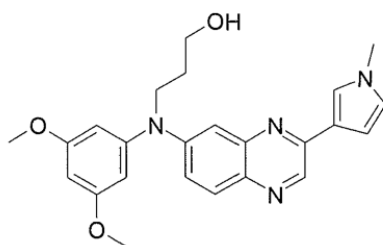
Ejemplo B2

20

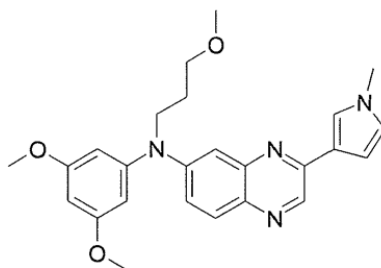
Preparación de los compuestos 3a, 3 y 4

25

30



Compuesto 4

Compuesto 3a
Compuesto 3 (sal de HCl)

35

40

Una solución de TBAF (3.1 mL; 3.14 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del residuo crudo (1.9 g) obtenido en Ejemplo A2.c (que contenía el intermediario 7) en THF (30 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó por 3 h, después agua se añadió y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 300g; fase móvil: gradiente de 99% DCM, 1% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 585 mg (72%) del compuesto 4 y 55 mg del compuesto 3a el cual se convirtió en su sal de clorhidrato en MeOH/Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 49 mg (15%) del compuesto 3 (.1.06 HCl) (MP: 180°C DSC).

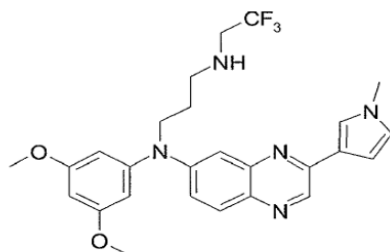
45

Ejemplo B3

Preparación de los compuestos 5 y 5a

50

55

Compuesto 5a
Compuesto 5 (sal de HCl)

60

65

Una mezcla del intermediario 8 (0.8 g; 1.6 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (2.5 mL; 31.2 mmol) en ACN (3 mL) se calentó a 90°C en un recipiente sellado por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse, produciendo 0.670 g de un aceite marrón. El aceite marrón se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular

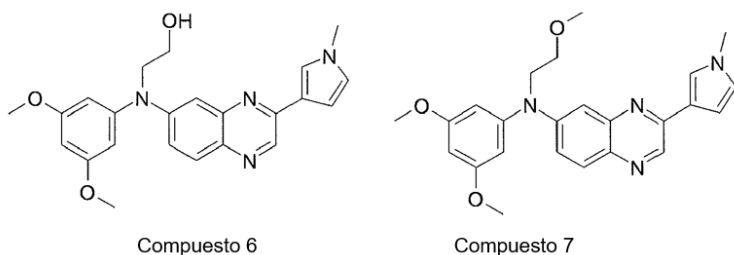
15-40 μ m; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 99% DCM, 1% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El aceite (compuesto 5a) (0.3 g; 39%) se convirtió en su sal de clorhidrato (5eq.) en MeOH. Éter de dietilo se añadió y el precipitado se filtró y se secó para dar 0.33 g (38%) del compuesto 5 (.1.81 HCl; MP: 186°C DSC).

5

Ejemplo B4

Preparación de los compuestos 6 y 7

10



15

20

A solución 1M de TBAF en THF (4.8 mL; 4.8 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 10 obtenido en A4.b (2.85 g; 4.4 mmol) en THF (45 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó por 18 h, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La mezcla se basificó con 10% K₂CO₃ ac. y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m; fase móvil: gradiente de 99% DCM, 1% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH).

25

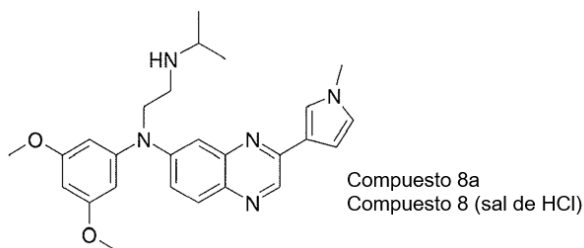
Dos fracciones del producto diferentes se recogieron y el solvente de cada fracción se evaporó, produciendo 0.170 g del compuesto crudo 6 como un aceite amarillo y 0.96 g del compuesto 7 como un aceite amarillo (54 %). El compuesto crudo 6 se solubilizó en MeOH (1mL). Después, Et₂O se añadió y el precipitado resultante se filtró, se secó para dar 0.135 g (7%) del compuesto 6 (MP: 135°C DSC).

30

Ejemplo B5

Preparación de los compuestos 8a y 8

35



40

45

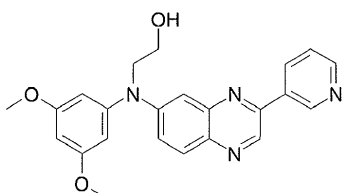
Una mezcla del intermediario 11 (0.3 g; 0.62 mmol) y 2-propanamina (2.7 mL; 31.1 mmol) en ACN (3 mL) se calentó a 90°C en un recipiente sellado por 7 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre una mezcla de agua helada y EtOAc. Las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 10 μ m; fase móvil 0.5% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El aceite (compuesto 8a; 140 mg; 51%) se convirtió en su sal de clorhidrato por la adición de 5 eq. de HCl en MeOH. Et₂O se añadió. El precipitado se filtró y se secó produciendo 160 mg (51%) del compuesto 8 (.1.79 HCl) (MP: 200°C Kofler).

50

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 9

55



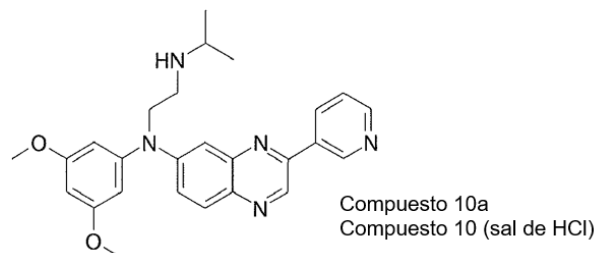
60

65

Una solución 1M de TBAF en THF (4.1 mL; 4.1 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 12 (1.6 g; 3.2 mmol) en THF (30 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó por 3 h, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La mezcla se basificó con una solución 10% de K₂CO₃ y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 μm; fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH, 5% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso (0.86 g, 67%) se cristalizó a partir de ACN, el precipitado se filtró y se secó produciendo 0.78 g (61%) del compuesto 9 (MP: 151°C DSC).

Ejemplo B7

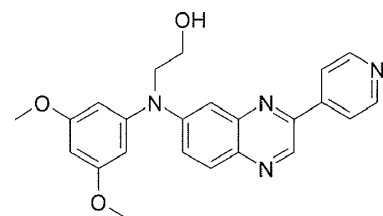
Preparación de los compuestos 10a y 10



Una mezcla del intermediario 13 (0.76 g; 1.6 mmol) y 2-propanamina (5.4 mL; 63.6 mmol) se calentó a 90°C en un recipiente sellado por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió en una mezcla de agua helada y DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 μm; fase móvil: 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo (compuesto 10a) (0.5 g; 70%) se disolvió en Et₂O. La solución se enfrió en un baño de hielo y una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano se añadió en forma de gotas. El precipitado se filtró y se secó produciendo 0.45 g (52%) del compuesto 10 (.2.14 HCl .H₂O) (MP: 174°C Kofler).

Ejemplo B8

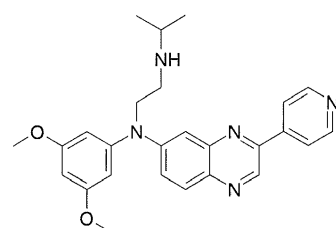
Preparación del compuesto 11



Una solución 1M de TBAF en THF (4.1 mL; 4.1 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 14 (1.6 g; 3.2 mmol) en THF (30 mL) a t.a.. La mezcla de reacción se agitó por 3 h, se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La mezcla se basificó con K₂CO₃ 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm; fase móvil: 97% DCM, 3% MeOH 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.7 g (54%) del compuesto 11

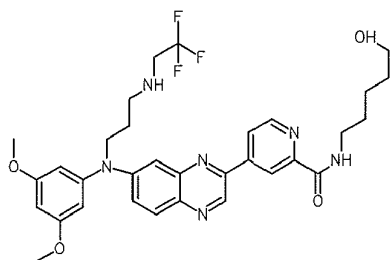
Ejemplo B9

Preparación del compuesto 12



Una mezcla del intermediario 15 (0.51 g; 1 mmol) y 2-propanamina (3.6 mL; 42 mmol) se calentó a 90°C en un recipiente sellado por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 5 µm; fase móvil: gradiente de 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH a 0.9% NH₄OH, 91% DCM, 9% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso (0.33 g; 70%) se cristalizó a partir de ACN/Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.28 g (60%) del compuesto 12 (MP: 118°C DSC).

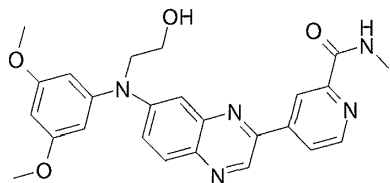
Compuesto 150



se preparó de acuerdo con un protocolo de reacción análogo, comenzando a partir del intermediario 71.

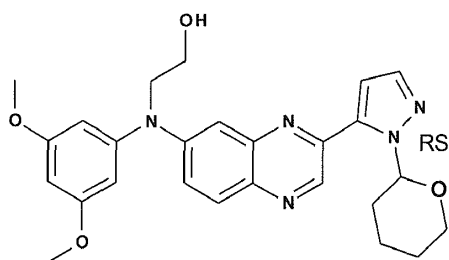
Ejemplo B10

Preparación del compuesto 13



Una solución 1M de TBAF en THF (5.35 mL, 5.35 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 16 (3.07 g, 5.35 mmol) en THF (30 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó por 18 h, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La mezcla se basificó con una solución 10% de K₂CO₃ ac. y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se tomó con pentano. El precipitado se filtró y se secó para dar 2.61 g (cuantitativo) del compuesto 13.

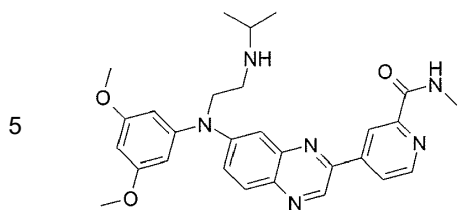
Preparación análoga del compuesto 187



comenzando a partir del intermediario 76

Ejemplo B11

Preparación del compuesto 14



10

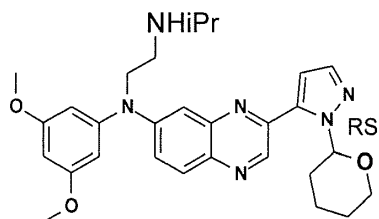
15

Una mezcla del intermediario 17 (0.7 g; 1.3 mmol) y 2-propanamina (11.4 mL; 133.1 mmol) en ACN (5 mL) se calentó a 100°C en un recipiente sellado por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 300 g; fase móvil: 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se precipitó de Et₂O y una pequeña cantidad de acetona para dar 0.38 g (58 %) del compuesto 14 (MP: 68°C Kofler).

Preparación análoga del compuesto 188

20

25



30

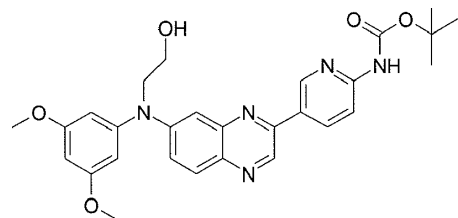
partiendo de una mezcla de los intermediarios 77 y 78

Ejemplo B12

Preparación del compuesto 15

35

40



45

Una solución 1M de TBAF en THF (12.4 mL; 12.4 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 19 (6.5 g; 10.3 mmol) en THF (200 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 h, se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La mezcla se basificó con una solución 10% de K₂CO₃ y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo sólido se tomó con DIPE y el precipitado se filtró y se secó para dar 5 g (93%) del compuesto 15.

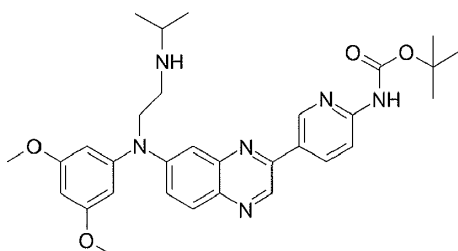
50

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 16

55

60



65

Una mezcla del intermediario 20 (2.3 g; 3.8 mmol) y 2-propanamina (60 mL; 705 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 75°C en un recipiente sellado por 4 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se evaporó hasta secarse. El residuo se tomó con ACN y H₂O y el precipitado se filtró, se lavó con ACN después éter de dietilo y se secó produciendo 1.6 g (75%) del compuesto 16.

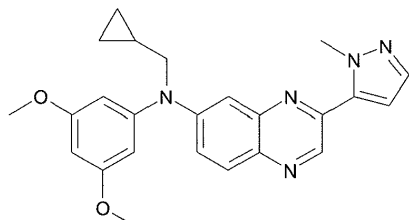
5

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 18

10

15



20

Una mezcla del intermediario 21 (238 mg; 0.64 mmol), ácido 2-Metil-2H-pirazol-3-borónico (161 mg; 0.77 mmol), Pd(PPh₃)₄ (74 mg; 0.064 mmol) y una solución ac. 2M de Na₂CO₃ (0.64 mL; 1.28 mmol) en DME (3.5 mL) se calentaron por 6 h a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre K₂CO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 30g; fase móvil: gradiente 100% DCM, 0% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y concentraron para dar 300 mg de la fracción A (impura).

25

La fracción A se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 30g; fase móvil: gradiente 100% DCM, 0% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH).

30

Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 225 mg (84%) de una fracción del intermediario la cual se cristalizó a partir de una mezcla de DIPE/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar 179 mg (67%) del compuesto 18 (MP: 132°C DSC).

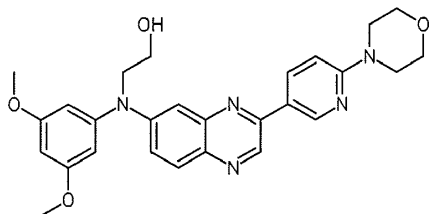
Ejemplo B15

35

Preparación del compuesto 19

40

45



50

Una mezcla del intermediario 48 (400 mg; 1.11 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (387 mg; 1.33 mmol), K₃PO₄ (472 mg; 2.22 mmol), S-Phos (91 mg; 0.22 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) y H₂O (5.4 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N₂. Después de 10 min, Pd₂(dba)₃ (102 mg; 0.11 mmol) se añadió en forma de porciones. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso (325 mg; 60%) se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó produciendo 272 mg (50%) del compuesto 19 (MP: 193°C (Kofler)).

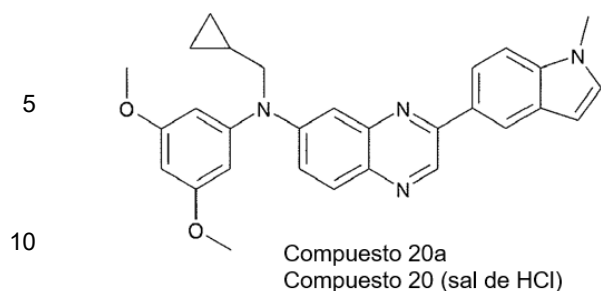
55

Ejemplo B16

60

Preparación del compuesto 20a y el compuesto 20

65



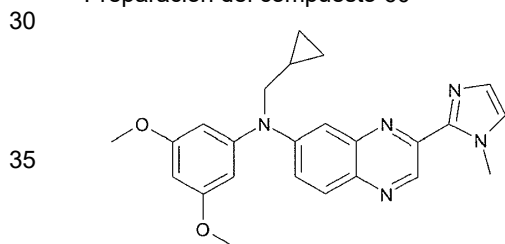
15 Una mezcla del intermediario 21 (305 mg; 0.82 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol (254 mg; 0.99 mmol), K_3PO_4 (438 mg; 2.06 mmol), S-Phos (34 mg; 0.082 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (3 mL) se agitó a t.a. bajo un flujo de N_2 . Después de 10 min, $Pd_2(dba)_3$ (75.5 mg; 0.082 mmol) se añadió en forma de porciones.

20 La mezcla de reacción se calentó a $80^\circ C$ por 4 h, se enfrió hasta la t.a. y se vertió sobre agua helada. EtOAc se añadió y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 30g 15-40 μm ; fase móvil: gradiente de 80% ciclohexano, 20% EtOAc a 50% ciclohexano, 50% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo (compuesto 20a; base libre) (176 mg; 46%) se disolvió en MeOH y 0.15 mL de HCl (5 a 6N en isopropanol) se añadió. La solución se agitó a t.a. por 30 min y se evaporó hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 145 mg (34%) del compuesto 20 (.1.19 HCl.0.68 H_2O ; MP: $105^\circ C$ (Kofler)).

25

Ejemplo B17

Preparación del compuesto 60

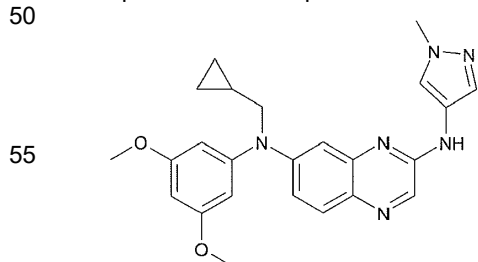


40 Una solución del intermediario 21 (900 mg; 2.45 mmol) y 1-metil-2-tributilstannanil-1H-imidazol (1 g; 2.42 mmol) en DMF (9 mL) se desgasificó con N_2 por 15 mn. $Pd(PPh_3)_4$ (0.28 g; 0.24 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a $100^\circ C$ toda la noche. La mezcla de reacción se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 300g; fase móvil: 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron juntas y se concentraron para dar 270 mg (26%; polvo amarillo) del compuesto 60 (MP = $178^\circ C$ (Kofler)).

45

Ejemplo B18

Preparación del compuesto 61



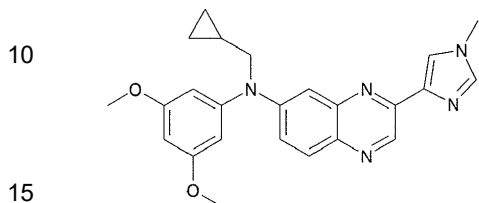
60 Una mezcla del intermediario 21 (0.3 g, 0.81 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (94 mg, 0.97 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (37 mg, 0.065 mmol) y Cs_2CO_3 (317 mg; 0.97 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se desgasificó con una corriente de N_2 por 30min. $Pd_2(dba)_3$ (37 mg, 0.041 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a $85^\circ C$ toda la noche en un tubo sellado. La mezcla se vertió sobre agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa ac. se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de estabilidad 5 μm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH_4OH , 100%

65

DCM, 0% MeOH a 0.9% NH₄OH, 91% DCM, 9% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (50 mg, 14%) se cristalizó a partir de DIPE/ACN (90/10). El precipitado se filtró, se secó al vacío para dar 30 mg (8%) del compuesto 61 (MP: 160°C (Kofler)).

5 Ejemplo B19

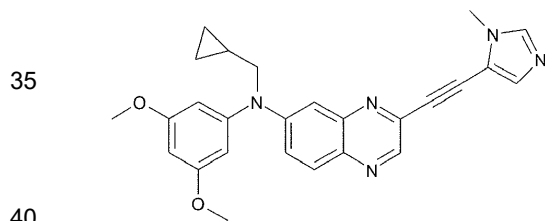
Preparación del compuesto 21



20 Cloruro de etilmagnesio 2.8 M en THF (0.266 mL; 0.74 mmol) se añadió en forma de gotas a t.a. bajo un flujo de N₂ a una solución de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (0.1 g; 0.62 mmol) en THF (1.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 30 min y ZnCl (0.170 g; 1.24 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 1 h. Después una solución del intermediario 21 (0.230 g; 0.62 mmol) en THF (1 mL) y Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0.03 mmol) se añadieron. La mezcla se sometió a reflujo toda la noche, se enfrió hasta la t.a. y se particionó entre EtOAc y agua. La capa ac. se extrajo once con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.6% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar un residuo intermediario (0.135 g, aceite amarillo, 52%) el cual se precipitó con una mezcla 1/1/1 de Et₂O/ACN/pentano para proporcionar 87 mg (33%, sólido amarillo) del compuesto 21 (MP: 140°C (Kofler)).

30 Ejemplo B20

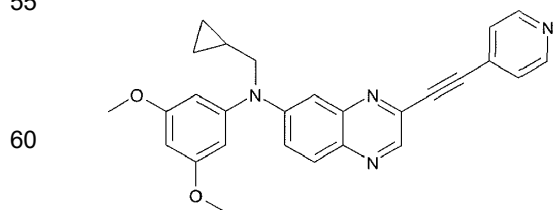
Preparación del compuesto 22



45 Una mezcla del intermediario 21 (300 mg; 0.81 mmol), 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (412 µL; 4.05 mmol), Et₃N (338 µL; 2.43 mmol) y PPh₃ (4 mg; 0.016 mmol) en DMF (3 mL) se desgasificó por 10 min con N₂ en un tubo sellado. Cul (1.5 mg; 0.008 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg; 0.016 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó a 70°C por 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y se vertió sobre agua helada. DCM se añadió y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm; fase móvil 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se filtró y se secó al vacío produciendo 128 mg (38%) del compuesto 22 (MP: 166°C (Kofler)).

50 Ejemplo B21

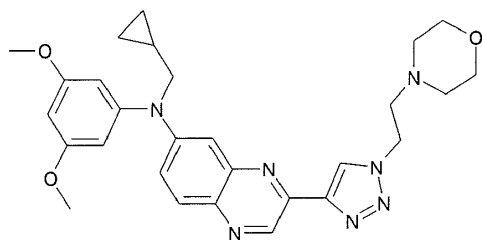
Preparación del compuesto 23



65

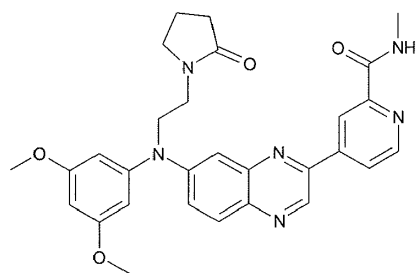
Una suspensión del intermediario 23 (140 mg; 0.39 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (54.7 mg; 0.078 mmol), Et₃N (1 mL; 7.19 mmol) en una mezcla de ACN (5 mL) y DMF (2.5 mL) se desgasificó bajo N₂. 4-yodopiridina (399 mg; 1.95 mmol) y CuI (7.5 mg; 0.04 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a t.a. por 18 h. Se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.6% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 19 mg (11%) del compuesto 23 (goma por debajo de 60 °C Kofler).

Ejemplo B22 Preparación del compuesto 24



CuI (11.1mg; 0.06 mmol) y DIPEA (175 µL; 1 mmol) se añadieron a 5°C a una solución del intermediario 23 (210 mg; 0.58 mmol) y 2-(4-morfolino)-etilazida (292 µL; 1.17 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 3 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10µm 60g; fase móvil: 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso se cristalizó a partir de DIPE/pentano/ACN. El precipitado se filtró y se secó produciendo 222 mg (73%) del compuesto 24 (MP: 128°C (DSC)).

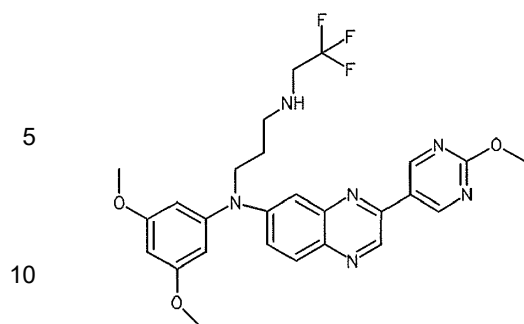
Ejemplo B23 Preparación del compuesto 25



NaH en aceite (179 mg; 4.46 mmol) se añadió en forma de porciones a 5°C bajo un flujo de N₂ a una solución de 2-pirrolidinona (0.35 mL; 4.46 mmol) en DMF (73 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 1 h. Subsecuentemente, el intermediario 17 (800 mg; 1.49 mmol) se añadió a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 1 h, después toda la noche a t.a. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y EtOAc se añadió. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 300g; fase móvil: 0.5% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar 800 mg de la fracción A (no suficientemente pura). La fracción A se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos aquiral (AMINO 6µm 150x21.2mm; fase móvil: 0.3% isopropilamina, 13% MeOH, 87% CO₂). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de acetona para dar después de la filtración y el secado 166 mg (21%) del compuesto 25 (MP: 176°C (DSC)).

Ejemplo B24

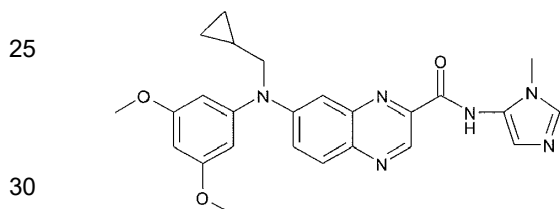
Preparación del compuesto 26



15 TFA (919 μ L) se añadió a la solución del intermediario 58 (517 mg; 0.82 mmol) en DCM (9 mL). La mezcla de reacción se agitó por 18 h, se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 ac. y se extrajo con una solución de DCM/MeOH 90/10. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente de 0.1% NH_4OH , 99% DCM, 1% MeOH a 1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo (75 mg; 17%) se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó produciendo 55 mg (13%) del compuesto 26 (MP: 96°C Kofler).

20

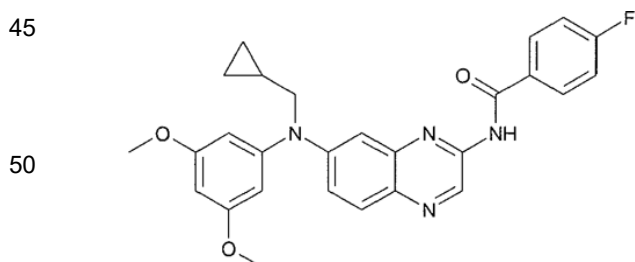
Ejemplo B25 Preparación del compuesto 27



35 Una mezcla del intermediario 49 (250 mg; 0.66 mmol), EDCI (153 mg; 0.99 mmol), HOBT (133 mg; 0.99 mmol), Et_3N (138 μ L; 0.99 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a t.a. después, una solución de 1-metil-1H-imidazol-5-amina (320 mg; 3.3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió en forma de gotas a t.a.. La mezcla de reacción se agitó por 5 h, se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente 100% DCM, 0% MeOH a 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 60 mg (20%) de una fracción del intermediario el cual se trituró con una mezcla de $\text{Et}_2\text{O}/\text{ACN}$. El precipitado se filtró y se secó al vacío a 60°C para proporcionar 35 mg (11%) del compuesto 27 (MP: 180°C (Kofler)).

40

Ejemplo B26 Preparación del compuesto 28



55 A t.a., EDCI (136 mg; 0.87 mmol) se añadió en forma de porciones a una solución del intermediario 24 (204 mg; 0.58 mmol), ácido 4-fluorobenzoico (122 mg; 0.87 mmol), HOBT (118 mg; 0.87 mmol) y Et_3N (121 μ L; 0.87 mmol) en DCM (4 mL). La mezcla de reacción se agitó 15 h, se vertió en H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente 100% DCM, 0% MeOH a 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 116 mg (42%) de una fracción del intermediario la cual se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró para proporcionar 104 mg (38%) del compuesto 28 (MP: 135°C (DSC)).

60

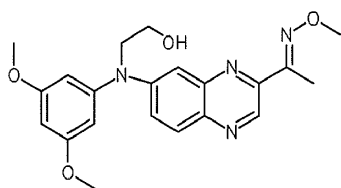
65

Ejemplo B27

Preparación del compuesto 29

5

10



15

20

Metoxilamina.HCl (51.2 mg; 1.09 mmol) se añadió a una suspensión del intermediario 26 (200 mg; 0.54 mmol) y piridina (88.1 μ L; 1.09 mmol) en EtOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a t.a. La solución se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice irregular 5 μ m 150x30.0mm. fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos aquiral (difenil 5 μ m 150x21.2mm; fase móvil: 95% CO₂, 5% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse. El residuo se tomó con pentano. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 62 mg (28%) del compuesto 29 (MP: 149°C (Kofler)).

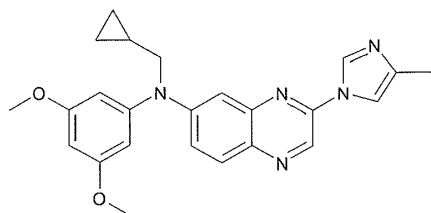
Ejemplo B28

25

Preparación del compuesto 30

30

35



40

Una mezcla del intermediario 21 (283 mg; 0.76 mmo), 4-metilimidazol (85 mg; 1.03 mmol), Pd₂(dba)₃ (24.5 mg; 0.027 mmol), NaOtBu (169 mg; 1.76 mmol), (\pm)-BINAP (28.6 mg; 0.046 mmol) en tolueno (6 mL) se calentó a 90°C por 20 h bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre K₂CO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH₄OH a 95% DCM, 5% MeOH, 0.1% NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y concentraron para dar 104 mg de una fracción A (impura).

45

La fracción A se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.6% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y concentraron para dar 73 mg (23%) de una fracción B (impura). La cristalización de la fracción B falló, por lo cual esta fracción se purificó de nuevo por cromatografía de fluidos supercríticos aquiral (ciano 6 μ m 150x21.2mm; fase móvil 0.3% isopropilamina, 90% CO₂, 10% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 45 mg (14%) de una fracción C la cual se cristalizó en pentano para dar 26 mg (8%) del compuesto 30 (MP: 113°C (Kofler)).

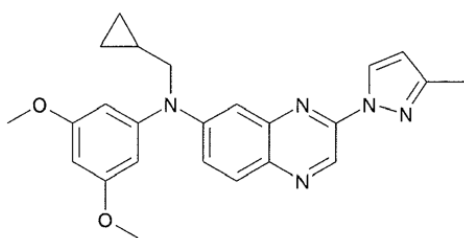
50

Ejemplo B29

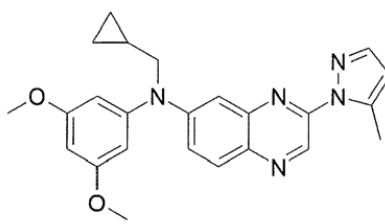
Preparación del compuesto 31 y el compuesto 62

55

60



Compuesto 31



Compuesto 62

65

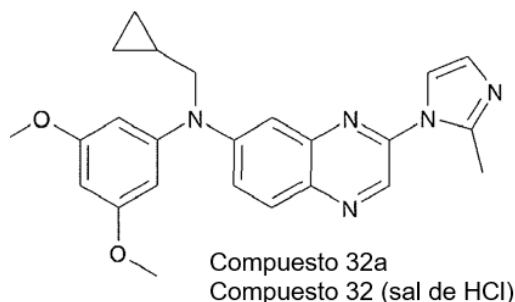
Una mezcla del intermediario 21 (236 mg; 0.64 mmol), 3-metilpirazol (62 μ L; 0.77 mmol), Pd₂(dba)₃ (20.5 mg; 0.022 mmol), (\pm)-Binap (23.8 mg; 0.038 mmol) y NaOtBu (141 mg; 1.47 mmol) en tolueno (5.8 mL) se calentó a 90°C bajo N₂ por 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre K₂CO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH₄OH a 98% DCM, 2% MeOH, 0.2% NH₄OH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para proporcionar 37 mg de la fracción A y 68 mg de la fracción B.

La fracción B se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para proporcionar 14 mg de la fracción C y 27 mg de la fracción D.

Las fracciones A y C se recogieron para proporcionar un residuo (51 mg) el cual se disolvió en iPrOH. Esta solución se vertió sobre K₂CO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de pentano y el precipitado se filtró y se secó para dar 31 mg (12%) del compuesto 31 (MP: 107°C, DSC).

La fracción D se cristalizó a partir de pentano para proporcionar después de la filtración y el secado 13 mg (5%) del compuesto 62 (MP = 139°C, kofler).

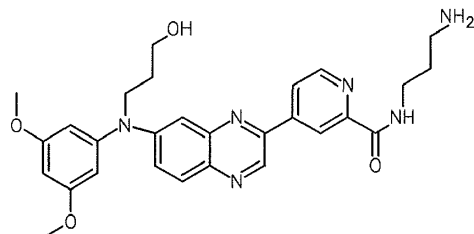
Ejemplo B30 Preparación del compuesto 32a y el compuesto 32



El intermediario 21 (226 mg; 0.61 mmol), 2-metilimidazol (60 mg; 0.73 mmol); Pd₂(dba)₃ (19.6 mg; 0.021 mmol); (\pm)-BINAP (22.8 mg; 0.037 mmol) y NaOtBu (135 mg; 1.4 mmol) en tolueno (5.8 mL) se calentaron a 90°C por 20 h bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre K₂CO₃ ac. La capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH₄OH a 95% DCM, 5% MeOH, 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 154 mg de la fracción A no suficientemente pura. La fracción A se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 30g; fase móvil: 60% DCM, 40% EtOAc). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 80 mg (32%) de la fracción B (compuesto 32a; base libre) la cual se disolvió en isopropanol. HCl (5 a 6N en iPrOH) se añadió y la mezcla se agitó por 30 min a t.a. El solvente se evaporó hasta secarse y el residuo resultante se cristalizó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 55 mg (20%) del compuesto 32 (.0.99 HCl) (MP: 223°C (DSC)).

Ejemplo B31

Preparación del compuesto 33



Una solución del intermediario 51 (100 mg; 0.137 mmol) en HCl 3N (1 mL) y MeOH (2 mL) se calentó a 70°C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se diluyó con DCM y se basificó una solución saturada de Na₂CO₃ (ac.). La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 300g; fase móvil: gradiente de 0.5% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH a 0.5% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El

residuo aceitoso (43 mg; 61%) se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó produciendo 27 mg (38%) del compuesto 33 (MP: 110°C (gum, Kofler)).

Ejemplo B32

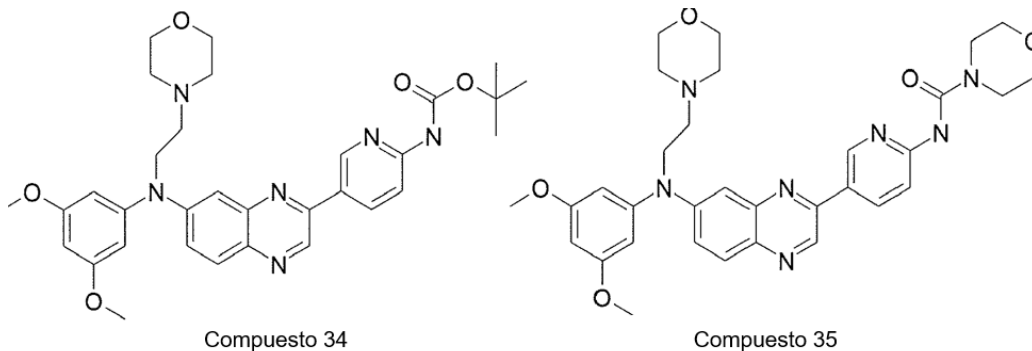
5

Preparación del compuesto 34 y el compuesto 35

10

15

20



25

Una mezcla del intermediario 20 (792 mg; 1.33 mmol) y morfolina (585 μ L; 6.65 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 mL) se calentó a 120°C por 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada. El precipitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se disolvió en DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.6% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 205 mg (26%) del compuesto 34 y 360 mg (45%) del compuesto 35 which se cristalizó a partir de ACN/DIPE. El precipitado se filtró y se secó produciendo 291 mg (36%) del compuesto 35 (MP: 153°C (DSC)).

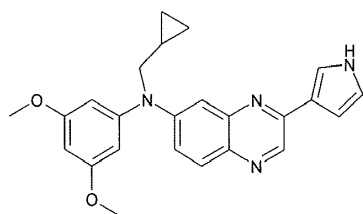
30

Ejemplo B33

Preparación del compuesto 36

35

40



45

Una mezcla del intermediario 21 (537 mg; 1.45 mmol), ácido 1-(trisisopropilsilil)pirrol-3-borónico (504 mg; 1.89 mmol) y Na₂CO₃ 1M en agua (2.9 ml; 2.9 mmol) en DME (18 mL) se desgasificaron con N₂ por 10 min. Pd(PPh₃)₄ (198 mg; 0.145 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 4 h. La mezcla se enfrió hasta la t.a. y TBAF (1M en THF) (2.9 ml; 2.9 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a t.a. por 1 h y se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μ m 300g; fase móvil: 40% heptano, 60% EtOAc). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 380 mg (65%; sólido naranja) del compuesto 36 (MP: goma a 66°C Kofler).

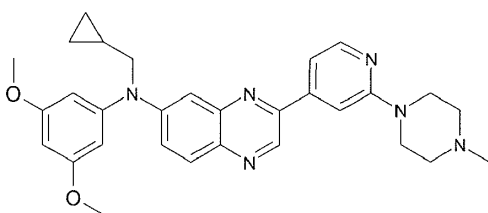
50

Ejemplo B34

Preparación del compuesto 37

55

60

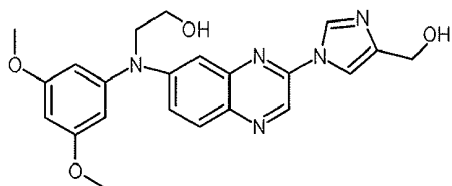


65

Una mezcla del intermediario 21 (313.5 mg; 0.85 mmol), ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-4-ilborónico (244 mg; 1.1 mmol) y una solución ac. 2M de Na_2CO_3 (0.85 mL; 1.7 mmol) en DME (9 mL) se desgasificó con N_2 por 10 min. Después, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (98 mg; 0.085 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 135°C por 40 min bajo irradiación de microondas, se vertió sobre K_2CO_3 ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH_4OH a 90% DCM, 10% MeOH, 0.1% NH_4OH). Las fracciones puras se mezclaron y se evaporaron hasta secarse produciendo 240 mg (55%) de una fracción del intermediario la cual se cristalizó a partir de una mezcla de DIPE/pentano. El precipitado se filtró para dar 135 mg (31%) del compuesto 37 (MP: 125°C (DSC)).

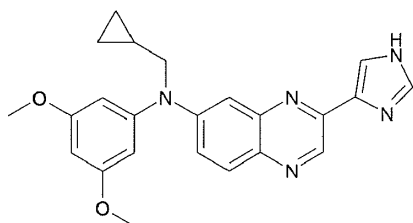
Ejemplo B35

Preparación del compuesto 38



Ácido p-toluenosulfónico (191 mg; 1.11 mmol) se añadió a una mezcla del intermediario 28 (280 mg; 0.55 mmol) en MeOH (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a t.a. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se basificó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10 μm 60g; fase móvil: 0.5% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et_2O y se secó produciendo 158 mg (68%) del compuesto 38 (MP: 215°C (Kofler)).

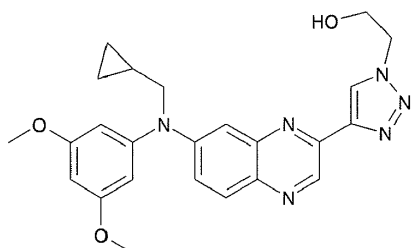
Ejemplo B36 Preparación del compuesto 39



A t.a., HCl concentrado (0.6 mL) se añadió a una solución del intermediario 30 (0.188 g; 0.29 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla se calentó después a 50°C por 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua, se basificó con 10% K_2CO_3 ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 30g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para dar 55 mg (46%) de una fracción del intermediario la cual se cristalizó a partir de Et_2O /pentano (90/10). El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 42 mg (35%) del compuesto 39 (MP: 166°C (DSC)).

Ejemplo B37

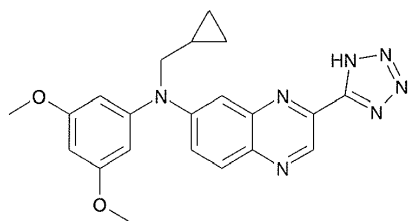
Preparación del compuesto 40



Hidruro de diisobutilaluminio 1M en hexano (1.53 mL; 1.53 mmol) se añadió en forma de gotas a 5°C a una solución del intermediario 55 (250 mg; 0.51 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 min, después se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 5°C e hidruro de diisobutilaluminio 1M en hexano adicional (1.53 mL; 1.53 mmol) se añadió para completar la reacción. La mezcla de reacción se agitó por 18 h más, se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH a 0.9% NH₄OH, 91% DCM, 9% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O/DIPE. El precipitado se filtró y se secó produciendo 61 mg (26%) del compuesto 40 (MP: 177°C (DSC)).

Ejemplo B38

Preparación del compuesto 41



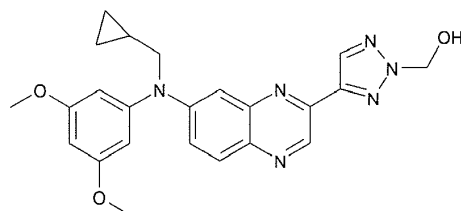
Una mezcla del intermediario 29 (0.5 g; 1.39 mmol), azida de sodio (0.27 g; 4.16 mmol) y cloruro de amonio (0.3 g; 5.55 mmol) en DMF (7 mL) se calentó a 125°C por 90 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc (saturando la capa ac. con NaCl). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O y se secó para dar 0.5g (89%) del compuesto crudo 41 (impura).

Una parte del compuesto crudo 41 (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 30g; fase móvil: 1% NH₄OH, 89% DCM, 10% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron hasta secarse para dar 114 mg de una fracción A la cual es el compuesto crudo 41 (no tiene la pureza requerida). Esta fracción y los licores madre se mezclaron juntos, se tomaron con EtOAc y se acidificaron con HCl 3N. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se tomó con pentano y se secó para dar 220 mg de la fracción B (todavía el compuesto impuro 41).

La fracción B se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 30g; fase móvil: gradiente de 93% DCM, 7% MeOH a 80% DCM, 20% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar 180 mg de la fracción C la cual se tomó con EtOAc, se acidificó con 1 equivalente de 5-6N HCl (en lprOH). La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo resultante se tomó con pentano, se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar 139 mg del compuesto 41 (MP: 216°C Kofler).

Ejemplo B39

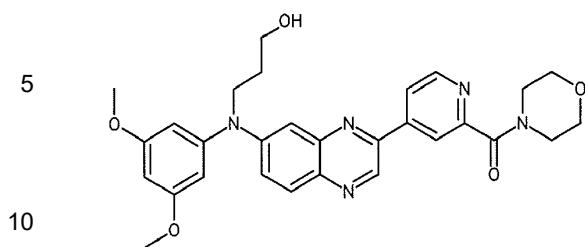
Preparación del compuesto 42



Azida de sodio (257.7 mg; 3.96 mmol) se añadió a 5°C a una solución de formaldehído (1.98 mL; 26.4 mmol) y HOAc (227 µL; 3.96 mmol) en dioxano ((5ml). La mezcla de reacción se agitó por 15 min y una solución del intermediario 23 (950 mg; 2.64 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 10 min después, L-ascorbato de sodio (105 mg; 0.529 mmol) se añadió seguido por una solución 0.081 M ac. de sulfato de cobre (1.63 mL; 0.13 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 h. El precipitado se filtró, se lavó sucesivamente con agua (3 x 50 mL), ACN después Et₂O y se secó produciendo 970 mg (84%) del compuesto 42.

Ejemplo B40

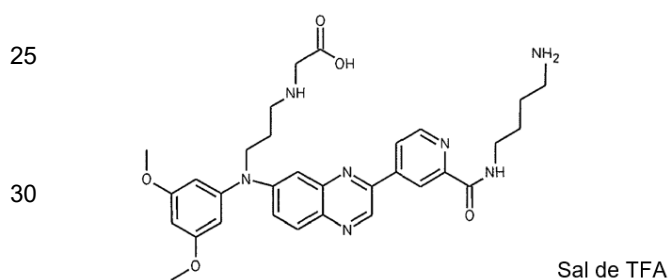
Preparación del compuesto 43



15 NaH 60% en aceite (31.4 mg; 0.78 mmol) se añadió en forma de porciones a 5°C bajo un flujo de N₂ a una solución del intermediario 35 (184 mg; 0.26 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 1 h, se vertió sobre agua halada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 98% DCM, 2% MeOH, 0.2% NH₄OH a 91% DCM, 9% MeOH, 0.9% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse para dar 105 mg de un residuo aceitoso el cual se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó produciendo 89 mg (64%) del compuesto 43 (MP: 190°C DSC).

20

Ejemplo B41 Preparación del compuesto 44

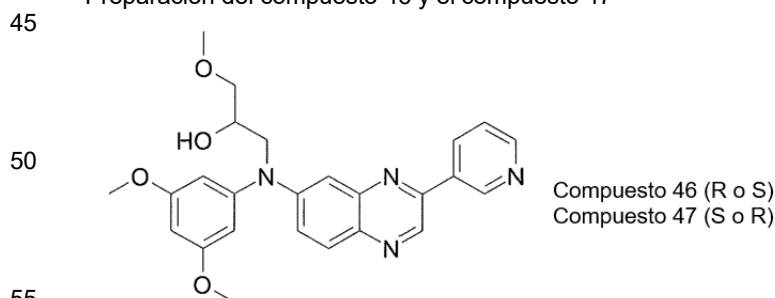


35 TFA (0.1 mL) se añadió a 0°C a una solución del intermediario 41 (53 mg; 0.071 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche. TFA (0.1 mL) se añadió 2 veces más para completar la conversión. Después de 48 h, la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (X-Bridge-C18 5µm 30x150mm; fase móvil: gradiente de 80% TFA 10mM en agua, 20% ACN a 0% TFA 10 mM en agua, 100% ACN). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 30 mg (60%) del compuesto 44 (.CF₃COOH; MP: 64°C (gum, Kofler)).

40

Ejemplo B42

Preparación del compuesto 46 y el compuesto 47



60 NaH 60% en aceite (357 mg; 9 mmol) se añadió en forma de porciones a 5°C bajo un flujo de N₂ a una solución del intermediario 3 (1.6 g; 4.7 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 1 h, después metil éter de glicidilo (0.6 mL; 6.7 mmol) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se calentó a 70°C por 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 90g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH, 0.1% NH₄OH). El residuo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos aquiral (2-etilpiridina 6µm 150x21.2mm; fase móvil: 85% CO₂, 15% MeOH, 0.3% isopropilamina). El residuo resultante se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; fase móvil: 55% CO₂, 45% iPrOH, 0.3% isopropilamina). Las fracciones puras se recogieron y los dos enantiómeros se evaporaron hasta secarse.

65

El residuo que contenía el compuesto 46 (R o S) se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 343 mg (17%) del compuesto 46 (MP: 154°C (DSC); [α]_D: + 115.9° (c: 0.25 %p/v, DMF, 20°C)).

5 El residuo que contenía el compuesto 47 (S o R) se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 338 mg (17%) del compuesto 47 (MP: 153°C (DSC); [α]_D: - 117.6° (c: 0.26 %p/v, DMF, 20°C)).

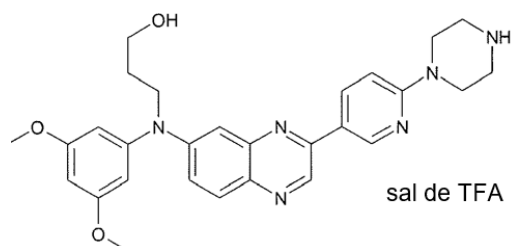
Ejemplo B43

Preparación del compuesto 48

10

15

20



25

30

TFA (1 mL) se añadió a una solución del intermediario 42 (300 mg; 0.42 mmol) en DCM (20 mL). La solución resultante se agitó por 3 días. La solución se basificó con amoníaco en MeOH y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8μm (Shandon); fase móvil: gradiente de 75% agua + 0.2% TFA y 25% MeOH + 0.2% TFA a 100% MeOH + 0.2%TFA en 45min). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. La capa acuosa se purificó de nuevo por cromatografía de fase inversa (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8μm (Shandon); fase móvil: 20 min 100% agua y después un gradiente hasta 100% MeOH en 30 min). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para proporcionar 0.14 g (66%) del compuesto 48 (.0.5 CF₃COOH).

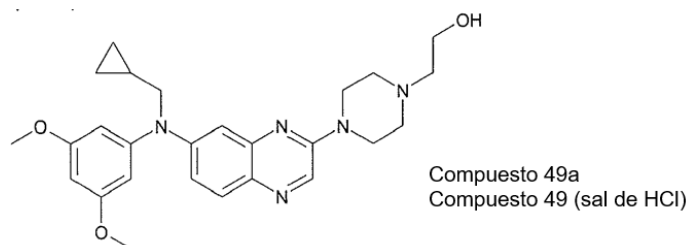
Ejemplo B44

a) Preparación del compuesto 49 y el compuesto 49^a

35

40

45



50

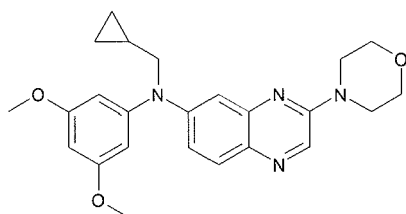
Una mezcla del intermediario 21 (0.3 g; 0.81 mmol), 1-(2-hidroxietil)-piperazina (149 μL; 1.22 mmol) y Et₃N (169 μL; 1.22 mmol) en 1-butanol (5 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40μm 30g; fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (base libre - compuesto 49a) se disolvió en EtOH y 200 μL de una solución 5N de HCl en iPrOH se añadió en forma de gotas a 5°C. la sal de clorhidrato se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío a 60°C para dar 127 mg del compuesto 49 (.1.65 HCl .0.72 H₂O) (MP: goma a 208°C (Kofler)).

b) Compuesto 63

55

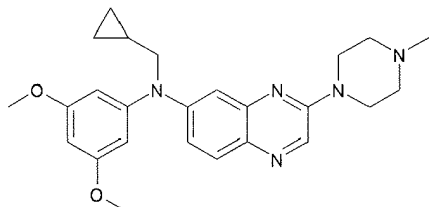
60

65



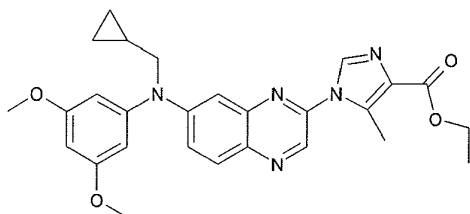
se preparó de acuerdo con un protocolo análogo: Una mezcla del intermediario 21 (300 mg; 0.81 mmol) y morfolina (714 μL ; 8.11 mmol) en THF (7 mL) se calentó a 60°C toda la noche. La mezcla se vertió sobre agua. DCM se añadió y la capa orgánica se lavó (salmuera), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm ; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo (150 mg) se cristalizó a partir de DIPE/pentano (50/50). El precipitado se filtró, se secó al vacío, produciendo 83 mg (24%) del compuesto 63 (MP: 114°C (Kofler)).

c) Compuesto 64



se preparó de acuerdo con un protocolo análogo: Una mezcla del intermediario 21 (300 mg; 0.811 mmol), 1-metilpiperazina (135 μL ; 1.217 mmol) y Et_3N (169 μL ; 1.22 mmol) en 1-butanol (6 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm ; fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo resultante (200 mg) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se filtró, se secó al vacío produciendo 105 mg (30%) del compuesto 64 (MP: 92°C (Kofler)).

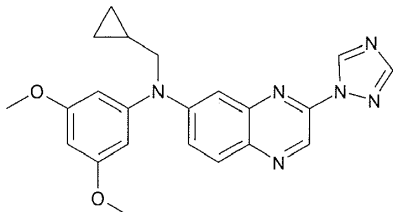
d) Compuesto 65



se preparó de acuerdo con un protocolo análogo: NaH (44 mg; 1.08 mmol) se añadió a 0°C a una solución de etil 4-metil-5-imidazolcarboxilato (167 mg; 1.08 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 0°C y una solución del intermediario 21 (200 mg; 0.54 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 65°C toda la noche y se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo (0.48 g, aceite naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH a 0.4% NH_4OH , 96% DCM, 4% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron. El residuo resultante (0.187 g, aceite amarillo, 71%) se precipitó de una mezcla 1/1 de $\text{Et}_2\text{O}/\text{ACN}$ para proporcionar 0.152 g (sólido amarillo, 58%) del compuesto 65 (MP: 138°C (kofler)).

Ejemplo B45

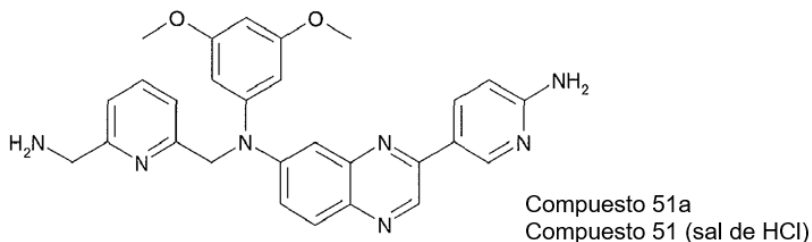
Preparación del compuesto 50



Una mezcla del intermediario 21 (200 mg; 0.54 mmol), 1,2,4-triazol (56 mg; 0.81 mmol), derivado de 1,2,4-triazol sodio (74 mg; 0.81 mmol) y Et₃N (113 μ L; 0.81 mmol) en 1-butanol (5 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10 μ m 60g; fase móvil: gradiente de 0% MeOH, 95% DCM, 5% EtOAc a 2% MeOH, 98% DCM, 0% EtOAc). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar 79 mg (36%) del compuesto 50 (MP: 168°C (Kofler)).

Ejemplo B46

Preparación del compuesto 51a y el compuesto 51



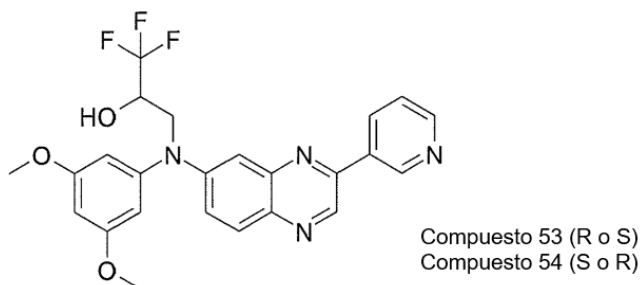
Una mezcla del intermediario 45 (220 mg; 0.35 mmol) y monohidrato de hidrazina (77 μ L; 2.47 mmol) en EtOH (4 mL) se sometió a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH a 1.2% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el residuo se cristalizó a partir de ACN y Et₂O para dar, después del secado, 84 mg de una fracción A la cual no era suficientemente pura. Esta fracción se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH a 1.2% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH). Las fracciones que contenían el producto se concentraron. El residuo resultante se cristalizó a partir de ACN y Et₂O para dar, después del secado, 83 mg de la fracción B la cual de nuevo no era suficientemente pura.

Esta última fracción se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH a 1.3% NH₄OH, 87% DCM, 13% MeOH). Las fracciones puras se concentraron para dar un residuo del intermediario (0.05 g compuesto 51a, base libre) el cual se disolvió en DCM; HCl 4N en 1,4-dioxano se añadió. La solución resultante se concentró. La sal de clorhidrato se tomó con Et₂O, se filtró y se secó para dar 20 mg (10%) del compuesto 51 (.1.84 HCl; MP: 170°C (gum, Kofler)).

Ejemplo B47

Preparación del compuesto 53 y el compuesto 54



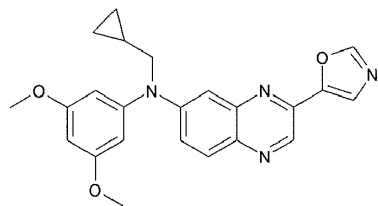
Esta reacción se realizó en 2g del intermediario 3 pero en 2 veces respectivamente en una escala de 1g del intermediario 3. Las mezclas de reacción se combinaron para el proceso final.

NaH 60% en aceite (223 mg; 5.58 mmol) se añadió en forma de porciones a 5°C bajo un flujo de N₂ a una solución del intermediario 3 (1 g; 2.79 mmol) en DMF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C por 1 h, después 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0.36 mL) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 4 h. Las mezclas de reacción se combinaron y la mezcla resultante se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 μ m 450g; fase móvil: 97% DCM, 3% MeOH, 0.5% NH₄OH) produciendo 1.2 g (46%). El residuo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos aquiral

(amino 6 μ m 150x21.2mm; fase móvil: 85% CO₂, 15% MeOH) produciendo 1.06 g (40%) del residuo. Este residuo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos aquiral (chiralpak® AD-H 5 μ m 250x20mm; fase móvil: 60% CO₂, 40% MeOH, 0.3% isopropilamina). Las fracciones puras se recogieron y los dos enantiómeros se evaporaron hasta secarse. El residuo que contenía el compuesto 53 se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 473 mg (19%) del compuesto 53 (R o S; MP: 211°C (DSC); [α]_D: + 196.3° (c: 0.27 %p/v, DMF, 20°C)). El residuo que contenía el compuesto 54 se tomó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 471 mg (18%) del compuesto 54 (S o R; MP: 210°C (DSC); [α]_D: - 195.8° (c: 0.28 %p/v, DMF, 20°C)).

Ejemplo B48

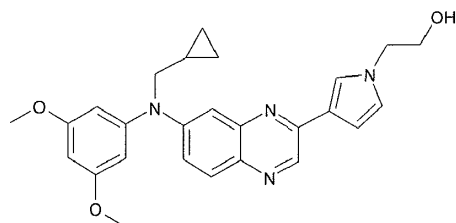
Preparación del compuesto 55



Una mezcla del intermediario 53 (240 mg; 0.66 mmol), isocianuro de tosilmetilo (142 mg; 0.73 mmol) y K₂CO₃ (110 mg; 0.79mmol) en MeOH (7 mL) se sometió a reflujo por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10 μ m 60g; fase móvil: 0.1% NH₄OH, 99% DCM, 1% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O/DIPE. El precipitado se filtró y se secó produciendo 139 mg (52%) del compuesto 55 (MP: 152°C (DSC)).

Ejemplo B49

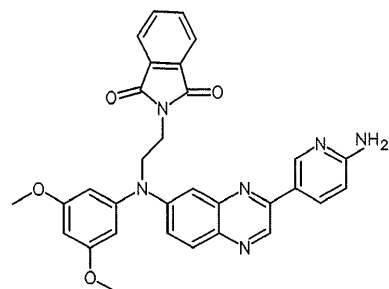
Preparación del compuesto 56



TBAF (1M en THF) (1.12 mL; 1.12 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 54 (570 mg; 1.02 mmol) en THF (11 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se vertió sobre K₂CO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH a 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar, después de la cristalización a partir de Et₂O y secado, 199 mg (44%) del compuesto 56 (MP: 143°C (Kofler)).

Ejemplo B50

Preparación del compuesto 57

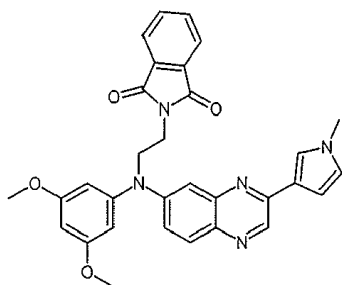


Una mezcla del intermediario 20 (420 mg; 0.705 mmol), ftalimida (207 mg; 1.41 mmol) y Na_2CO_3 (187 mg; 1.76 mmol) en NMP (3.5 mL) se calentó a 130°C por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se tomó con DCM. El precipitado se filtró y se secó produciendo 240 mg (62%) del compuesto 57 (MP: 222°C (Kofler)).

Compuesto 78

10

15



20

se preparó usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto 57 (comenzando a partir del intermediario 11).

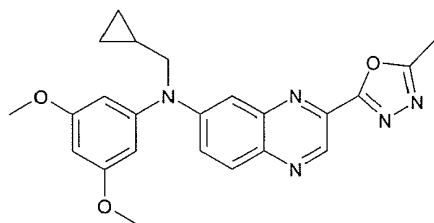
Ejemplo B51

25

Preparación del compuesto 85

30

35



40

Una mezcla del intermediario 47 (300 mg; 0.76 mmol), trietilortoacetato (2.8 mL; 15.25 mmol) y H_2SO_4 concentrado (20 μL) se calentó a 80°C por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a. y el precipitado se filtró. El filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se partió entre EtOAc y agua. La mezcla resultante se basificó con una solución 10% ac. de K_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH a 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó para dar 80 mg (25%) de una fracción del intermediario la cual se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 32 mg (10%) del compuesto 85 (MP: 134°C (Kofler)).

45

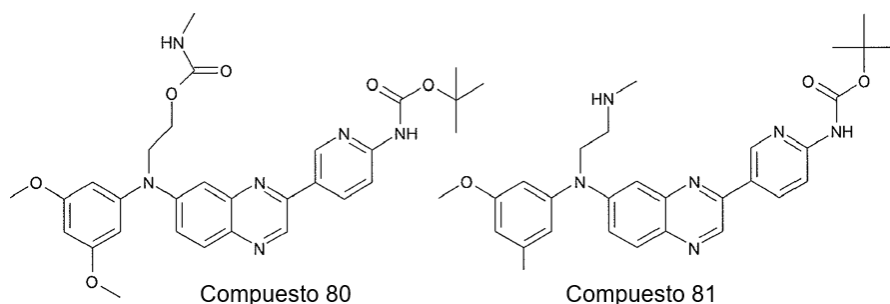
Ejemplo B52

Preparación del compuesto 80 y el compuesto 81

50

55

60



Compuesto 80

Compuesto 81

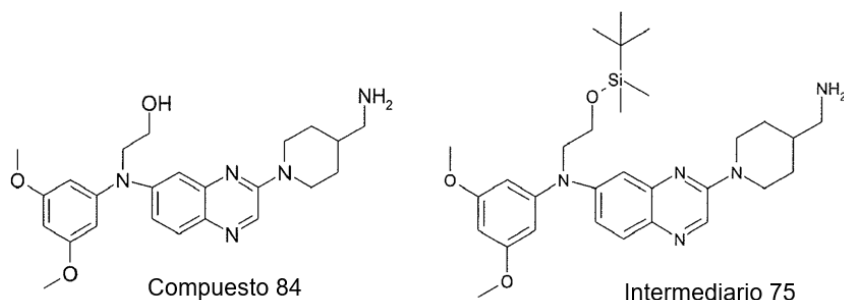
65

En un recipiente de presión, intermediario 20 (0.8 g; 1.34 mmol), solución de 33 % en peso de metil amina en EtOH absoluto (6.7 ml; 13.43 mmol), K_2CO_3 (930 mg; 6.7 mmol) se mezclaron en ACN (11 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C toda la noche.

La mezcla de reacción se particionó entre DCM/MeOH (90/10) y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH, 0.5% NH_4OH) para dar 300 mg (42%, sólido amarillo) del compuesto 81 (MP: 194°C, Kofler) y 150 mg de la fracción A (no suficientemente pura). La fracción A se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10 μm 60g; fase móvil: 70% DCM, 30% EtOAc). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar 130 mg de un residuo el cual se tomó con Et_2O . El precipitado resultante se filtró, se secó para dar 123 mg (16%; sólido amarillo) del compuesto 80 (MP: 214°C Kofler).

Ejemplo B53

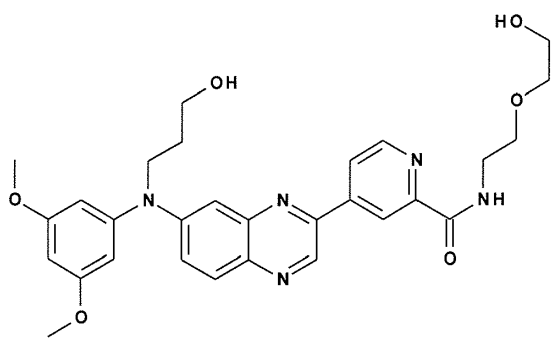
Preparación del compuesto 84 y el intermediario 75



Una mezcla del intermediario 5b (700 mg; 1.48 mmol), 4-(aminometil)piperidina (337 mg; 2.95 mmol) y Cs_2CO_3 (962 mg; 2.95 mmol) en DMF (28 mL) se calentó a 100°C por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se vertió sobre agua halada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 300g; fase móvil: gradiente de 1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH a 1.5% NH_4OH , 85% DCM, 15% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse para dar respectivamente 365 mg (48%) del intermediario 75 y 200 mg (31%) de un residuo aceitoso el cual se cristalizó a partir de ACN. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 160 mg (25%) del compuesto 84 (MP: 159°C DSC).

Ejemplo B54

Preparación del compuesto 186



TBAF 1M en THF (0.118 mL; 0.118 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del intermediario 33 (60 mg; 0.091 mmol) en THF (1.325 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse.

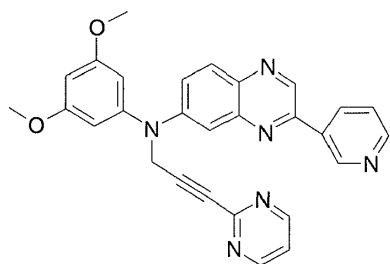
El residuo crudo (77g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de estabilidad 5 μm 150x30.0mm, fase móvil: gradiente de 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH a 0.7% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo 24mg del compuesto 186 (48%).

C. Reacciones de conversión

Conversión C1

Preparación del compuesto 3

5



10

15

20

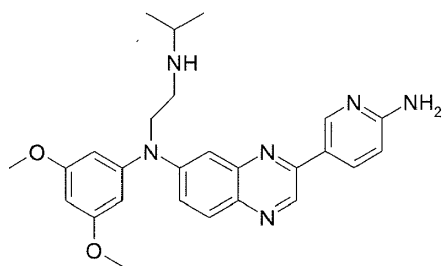
Una suspensión del compuesto 1 (0.4 g; 1.01 mmol), 2-bromopirimidina (0.1 g; 0.63 mmol) y Et₃N (1.4 mL; 10.09 mmol) en DMSO (5 mL) se desgasificó bajo N₂. PdCl₂(PPh₃)₂ (0.089 g; mg; 0.126 mmol) y CuI (0.012 g; 0.063 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó por 30 min a 90 °C. Subsecuentemente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite® (tierra de diatomeas), y se lavó después con salmuera y agua (dos veces). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (380 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μM, 150 x 30.0 mm; fase móvil gradiente de 0 % NH₄OH, 100 % DCM, 0 % MeOH a 0.7 % NH₄OH, 93 % DCM, 7 % MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el solvente. El residuo (0.138 g) se cristalizó a partir de Et₂O para producir 0.109 g (36%) del compuesto 2 (MP: 184°C (DSC)).

25

Conversión C2

Preparación del compuesto 17

30



35

40

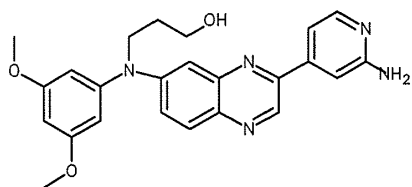
Una mezcla del compuesto 16 (1.6 g; 2.9 mmol) en HCl 3N (15 mL) y MeOH (30 mL) se sometió a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa ac. se extrajo 3x con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45μm 450 g; fase móvil: 0.5% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse y el residuo (1.08g) se cristalizó a partir de ACN/DIPE. El precipitado se filtró y se secó produciendo 0.88 g (67%) del compuesto 17 (MP: 144°C (DSC)).

45

Conversión C3

Preparación del compuesto 66

50



55

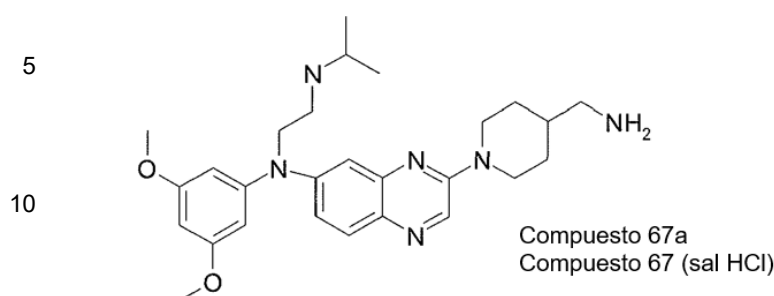
60

El Compuesto 128 (0.08 g; 0.15 mmol) se trató con una solución enfriada previamente de TFA (1 ml) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a t.a. Subsecuentemente, la mezcla se diluyó con DCM, se enfrió en un baño de hielo y se apagó con K₂CO₃ 10% ac. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos. La capa orgánica se decantó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. Rendimiento: 0.07 g del compuesto 66. Alternativamente, el compuesto 66 puede prepararse por analogía con el protocolo descrito en Ejemplo B31.

65

Conversión C4

Preparación del compuesto 67a y el compuesto 67



15

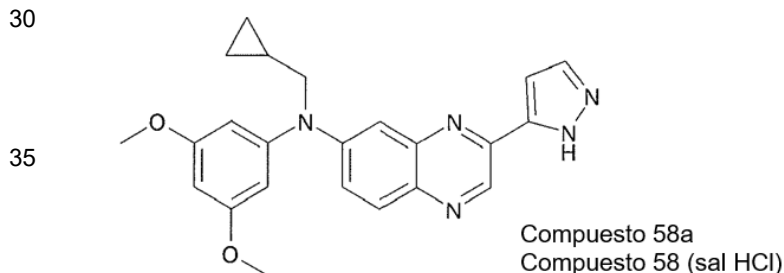
20

25

TFA (2 mL) se añadió a una solución enfriada previamente (5°C) del compuesto 147 (149 mg; 0.26 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó por 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se basificó con una solución 10% de K₂CO₃ ac.. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH a 2% NH₄OH, 80% DCM, 20% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso (compuesto 67a como base libre; 80 mg; 65%) se disolvió en EtOH. La solución se enfrió en un baño de hielo y un exceso de HCl 4N en 1,4-dioxano se añadió seguido por DIPE. La sal de clorhidrato se filtró, se lavó con DIPE y se secó a 50°C al vacío toda la noche produciendo 76 mg (49%) del compuesto 67 (.3.1 HCl .0.78 H₂O; MP: 193°C (gum, Kofler)).

Conversión C5

Preparación del compuesto 58a y el compuesto 58



45

Una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (0.6 mL; 2.4 mmol) se añadió a una solución del compuesto 100 (233 mg; 0.48 mmol) en 1,4-dioxano (8.5 mL) a t.a.. La mezcla de reacción se agitó por 15 h, se vertió sobre H₂O, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM 0% MeOH 0% NH₄OH a 95% DCM 5% MeOH 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para proporcionar 250 mg de una fracción A no suficientemente pura.

50

55

La fracción A se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm 30g; fase móvil: gradiente de 100% DCM, 0% MeOH, 0% NH₄OH a 95% DCM, 5% MeOH, 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para proporcionar 199 mg de una fracción B (compuesto 58a; base libre) que se disolvió en iPrOH y HCl (6N a 8N en iPrOH) se añadió. La mezcla se agitó por 30 min y se evaporó hasta secarse. La sal resultante se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 113 mg (50%) del compuesto 58 (.1.25 HCl .0.36 iPrOH; MP : degradación a 99°C (Kofler)).

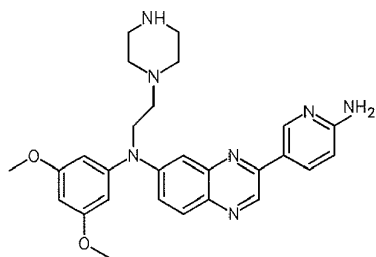
Conversión C6

a) Preparación del compuesto 59

60

65

5



10

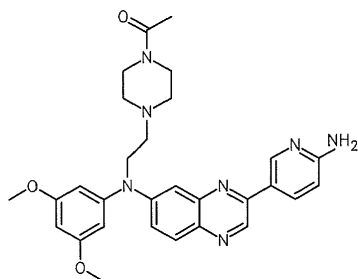
15

Una mezcla del compuesto 157 (770 mg; 1.23 mmol), en HCl 12N (2 mL) y MeOH (25 mL) se sometió a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se basificó con una solución 10% de K_2CO_3 ac. La capa ac. se extrajo 3 veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.3% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH a 1.4% NH_4OH , 86% DCM, 14% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso (318 mg; 53%) se cristalizó a partir de ACN/DIPE. El precipitado se filtró y se secó produciendo 284 mg (47%) del compuesto 59 (MP: 111°C (Kofler)).

20

b) Preparación del compuesto 68

25



30

35

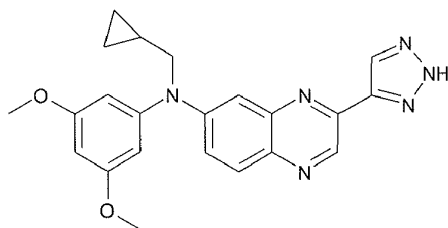
Cloruro de acetilo (35.6 μ L; 0.50 mmol) se añadió en forma de gotas a t.a. a una mezcla del compuesto 59 (231 mg; 0.47 mmol), DMAP (11 mg; 0.0951 mmol) y Et_3N (99 μ L; 0.714 mmol) en DCM (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 1 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de estabilidad 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 98% DCM, 2% MeOH a 88% DCM, 12% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo aceitoso (150mg; 60%) se cristalizó a partir de ACN/DIPE. El precipitado se filtró y se secó produciendo 130 mg (52%) del compuesto 68 (MP: 167°C (DSC)).

40

Conversión C7

a) Preparación del compuesto 69

45



50

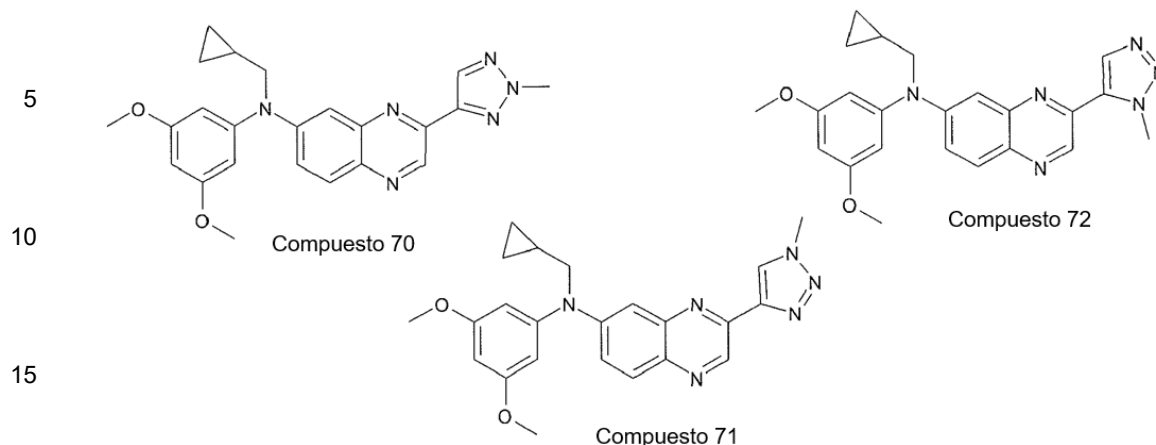
55

Una mezcla del compuesto 42 (965 mg; 2.23 mmol) en NaOH 3M (4 mL) y THF (3 mL) se agitó a t.a. por 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre NH_4Cl 10% ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se tomó con ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, después Et_2O y se secó produciendo 780 mg (87%) del compuesto 69 (MP: 172°C DSC).

60

b) Preparación del compuesto 70, el compuesto 71 y el compuesto 72

65

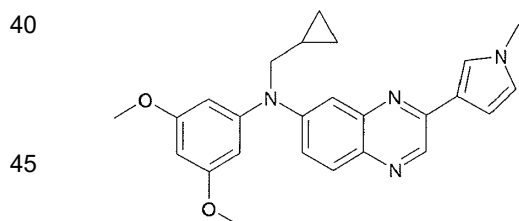


Una mezcla del compuesto 69 (675 mg; 1.67 mmol), yodometano (115 μ L; 1.84 mmol) y K_2CO_3 (464 mg; 1.84 mmol) en ACN (20 mL) se calentó a 85°C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t.a., se diluyó con DCM y se vertió en agua. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica 5 μ m 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH a 0.3% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse produciendo las fracciones A, B, C:

- 285 mg (40%, residuo aceitoso) de la fracción A la cual se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 175 mg (25%) del compuesto 70 (MP: 129°C, DSC).
- 140 mg (20%, residuo aceitoso) de la fracción B la cual se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 115 mg (16%) del compuesto 71 (MP: 140°C, DSC).
- 60 mg de una fracción C impura. Este residuo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos aquiral (2-etilpiridina 6 μ m 150x21.2mm; fase móvil 0.3% isopropilamina, 88% CO_2 , 12% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo resultante se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 32 mg (4.5%) del compuesto 72 (MP: 169°C, DSC).

Conversión C8

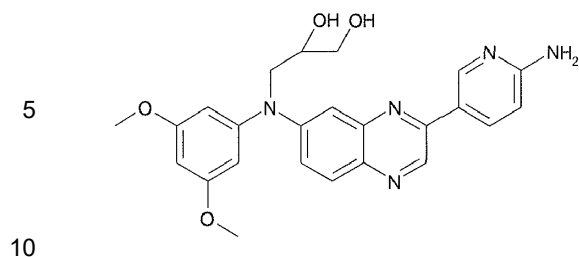
Preparación del compuesto 73



Terc-butóxido de potasio (71 mg; 0.63 mmol) y 18-corona-6 (15 mg; 0.6 mmol) se añadieron a t.a. a una mezcla del compuesto 36 (200 mg; 0.5 mmol) en una mezcla de ciclohexano (3.6 mL) y DMSO (1.8 mL). Yodometano (91 μ L; 1.47 mmol) se añadió en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a t.a. por 1 h. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10 μ m 60g; fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et_2O y se secó para dar 133 mg (65%) del compuesto 73 (MP: 110°C (Kofler)).

Conversión C9

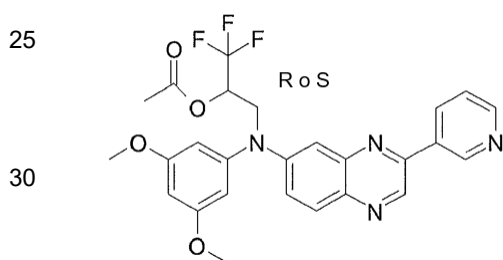
Preparación del compuesto 74



15 El Compuesto 110 (188 mg; 0.43 mmol) se diluyó en 1,4-dioxano (7.5 mL) y agua (1.7 mL). Después, TFA (0.1 mL) se añadió y la mezcla se sometió a reflujo por 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO_3 ac. saturado con hielo. La capa ac. se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo (aceite naranja, 210 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica $5\mu\text{m}$ $150 \times 30.0\text{mm}$; fase móvil: gradiente de 0.2% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH a 1.4% NH_4OH , 86% DCM, 14% MeOH). Las fracciones puras se mezclaron y concentraron para dar un residuo del intermediario (118 mg, aceite naranja) el cual se tomó con ACN. La filtración y el secado del precipitado dió 89 mg (45%; sólido amarillo) del compuesto 74 (MP: 210°C (Kofler)).

20 Conversión C10

Preparación del compuesto 75

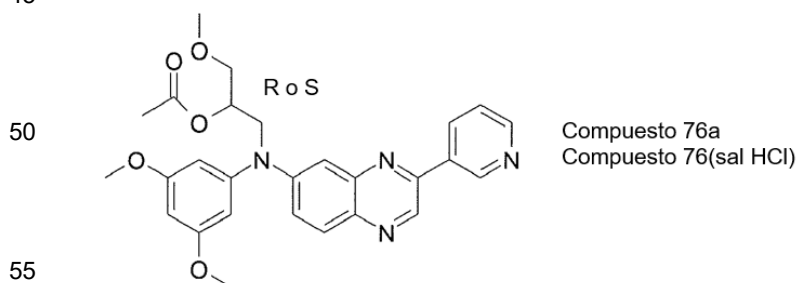


35 NaH 60% en aceite (114 mg; 2.84 mmol) se añadió a 0°C bajo un flujo de N_2 a una solución del compuesto 53 (267 mg; 0.57 mmol) en THF (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 h, después cloruro de acetilo (0.4 mL; 5.68 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 50°C toda la noche. La solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de Et_2O . El precipitado se filtró y se secó produciendo 283 mg (97%) del compuesto 75 (R o S; MP: 180°C DSC; $[\alpha]_D^{20}$: $+79.4^\circ$ (c: 0.33 %p/v, DMF, 20°C)).

40

Conversión C11

Preparación del compuesto 76a y el compuesto 76



60 NaH 60% en aceite (32 mg; 0.806 mmol) se añadió a 0°C bajo un flujo de N_2 a una solución del compuesto 46 (90 mg; 0.202 mmol) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 min y anhídrido acético ($76\mu\text{L}$; 0.81 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 4 h. Después cloruro de acetilo ($72\mu\text{L}$; 1 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 días. La solución se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esférica $5\mu\text{m}$ $150 \times 30.0\text{mm}$; fase móvil: gradiente de 71% heptano, 28% EtOAc, 1% MeOH a 0% heptano, 80% EtOAc, 20% MeOH).

65

Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo (compuesto 76a; base libre) (63 mg; 64%) se disolvió en Et₂O y la solución se enfrió a 0°C. Una solución de HCl en 1,4-dioxano (2eq, 4M) se añadió en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a 0°C toda la noche. El precipitado se filtró y se secó produciendo 45 mg (39%) del compuesto 76 (.1.44 HCl .0.8 H₂O .0.24 C₄H₃O₂) (MP: 80°C goma Kofler) ([α]_D: + 44.2° (c: 0.19 %p/v, DMF, 20°C)).

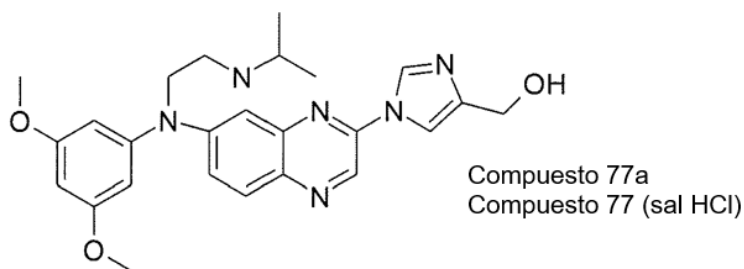
5

Conversión C12

Preparación del compuesto 77

10

15



20

Una solución de K₂CO₃ (148 mg; 1.07 mmol) en agua (0.56 mL) se añadió a una solución del compuesto 167 (270 mg; 0.53 mmol) en MeOH (2.1 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3 h a t.a., se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm; fase móvil: gradiente de 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH a 0.8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse. El residuo (compuesto 77a; base libre) (150 mg; 61%) se disolvió en DCM y una solución de HCl 5-6N en isopropanol se añadió. La sal de clorhidrato resultante se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó produciendo 126 mg (42%) del compuesto 77 (.2.06 HCl .0.3 H₂O .0.24 C₃H₈O; MP: 150°C gum, Kofler).

25

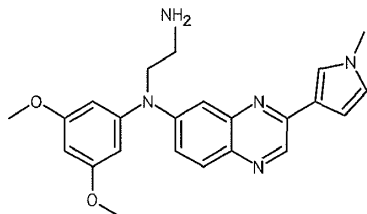
30

Conversión C13

Preparación del compuesto 79

35

40



Monohidrato de hidrazina (640 µL; 10.49 mmol) se añadió a una solución del compuesto 78 (800 mg; 1.5 mmol) en EtOH (40 mL). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió hasta la t.a., se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10µm 60g; fase móvil: 0.4% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta secarse. El residuo (285 mg; 47%) se cristalizó a partir de ACN/Et₂O. El precipitado se filtró y se secó produciendo 210 mg (35%) del compuesto 79 (MP: 106°C DSC).

45

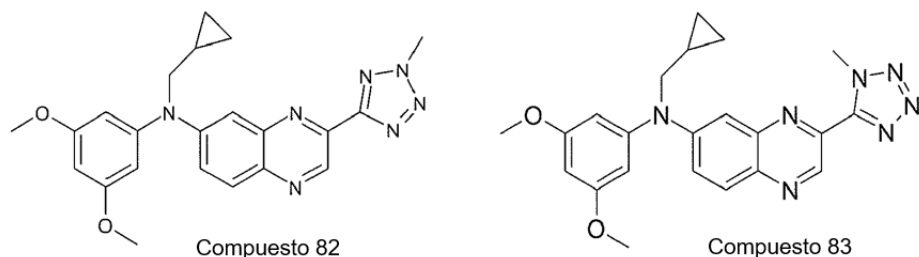
50

Conversión C14

Preparación del compuesto 82 y el compuesto 83

55

60

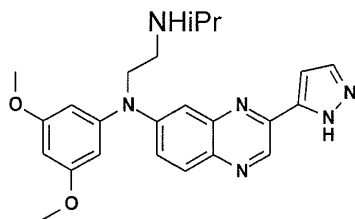


65

NaH (24 mg; 0.6 mmol) se añadió en forma de porciones a 0°C al compuesto 41 (220 mg; 0.54 mmol) y yodometano (37 µL; 0.6 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se sometió a reflujo toda la noche en un tubo sellado, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico 10µm 60g; fase móvil: 98% DCM, 2% EtOAc). Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para dar 163 mg (72%) del compuesto 82 (MP: 143°C, Kofler) y 36 mg (16%) del compuesto 83 (MP: 168°C, Kofler).

Conversión C15

10 Preparación del compuesto 189



1.75 HCl HCl 4N en dioxano (0.484 mL; 1.94 mmol) se añadió a una solución del compuesto 188 (200 mg; 0.387 mmol) en dioxano (6.86 ml) y agua (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 2 horas a 100°C después, a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla se vertió en hielo, se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.34 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40µm 30g; fase móvil: 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones del producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar: 0.165 g de una fracción del intermediario. 4N HCl en dioxano se añadió a esta fracción y la sal de clorhidrato se cristalizó a partir de acetona y Et₂O, después se filtró y se secó para proporcionar 0.151 g del compuesto 189 (74%). MP: 145°C (goma, kofler).

30 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción de uno de los Ejemplos anteriores usando materiales de partida alternativos según sea apropiado.

En la tabla CoX (o BX) indica que la preparación de este compuesto se describe en la Conversión X (o Método BX) o que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X (o Método BX)

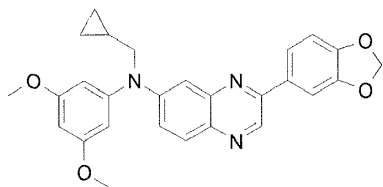
Como entiende un experto en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos indicados pueden existir como un solvato, por ejemplo, hidrato y/o contener solvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal, pueden ser estequiométricos enteros, es decir, mono- o di-sales, o de estequiometría intermedia.

Tabla A1

5	
10	
15	<p>Co. 63; B44.b</p>
20	
25	
30	<p>como una base libre y como sal de HCl</p> <p>Co. 20 (. 1.19HCl 0.68H₂O) y Co. 20a base libre; B16</p>
35	
40	
45	<p>Co. 64; B44.c</p>
50	
55	
60	<p>Co. 86; B34</p>
65	

Co. 22; B20

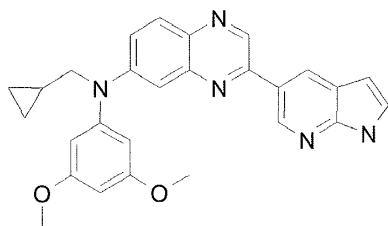
5



10

Co. 87; B15

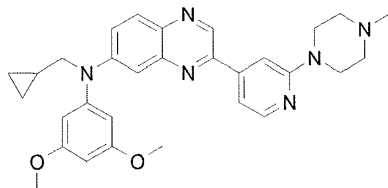
15



20

Co. 88; B14

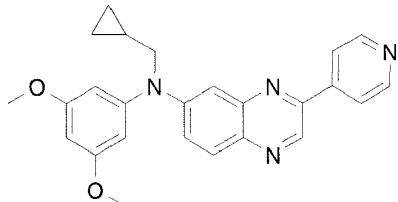
25



30

Co. 37; B34

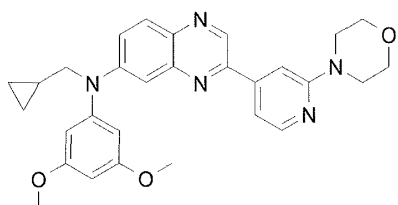
35



40

Co. 89; B15

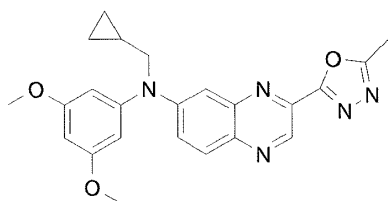
45



50

Co. 90; B14

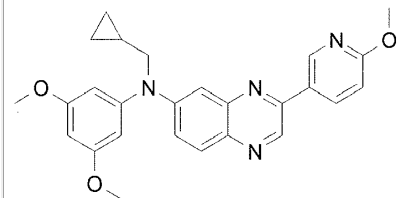
55



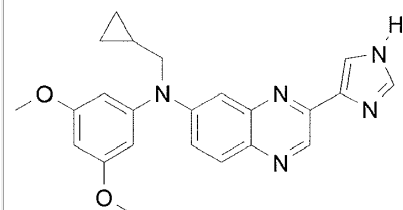
60

65

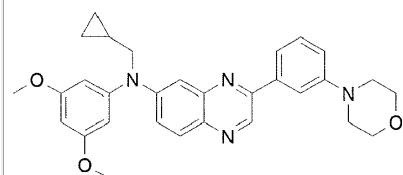
Co. 85; B51



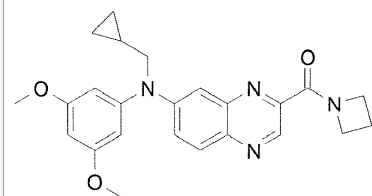
Co. 91; B15



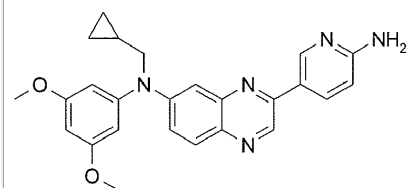
Co. 39; B36



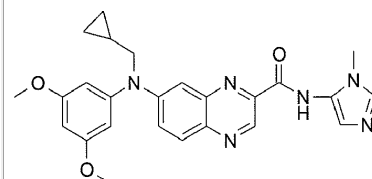
Co. 92; B15



Co. 93; B25



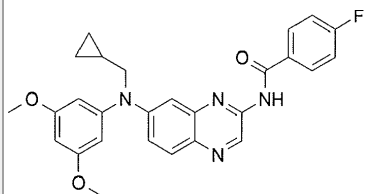
Co. 94; B15



Co. 27; B25

65

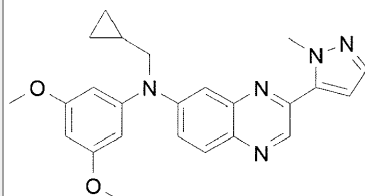
5



10

Co. 28; B26

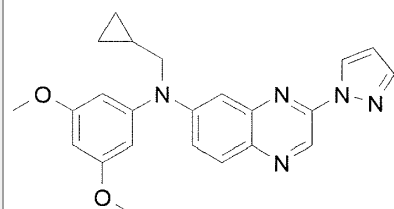
15



20

Co. 18; B14

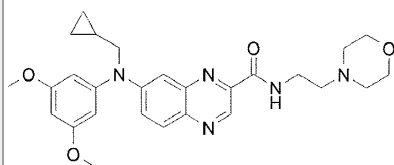
25



30

Co. 95; B34

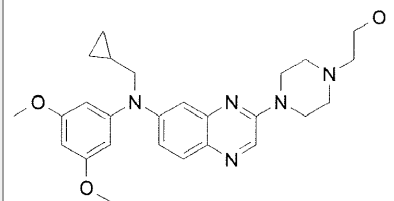
35



40

Co. 96; B25

45

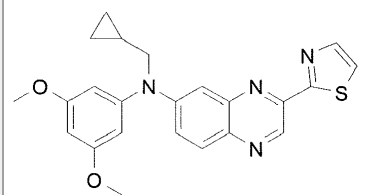


50

como una base libre y como sal de HCl

Co. 49 (. 1.65 HCl 0.72H₂O) y Co. 49a base libre; B44.a

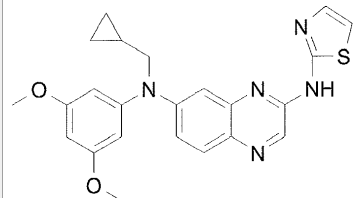
55



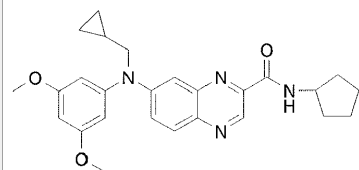
60

65

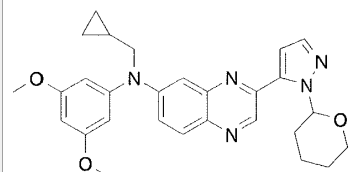
Co. 97; B17



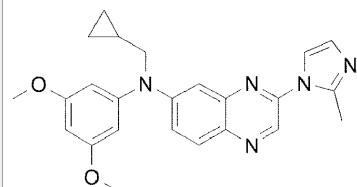
Co. 98; B18



Co. 99; B25

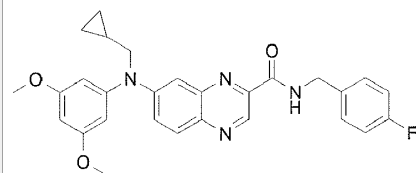


Co. 100; B14

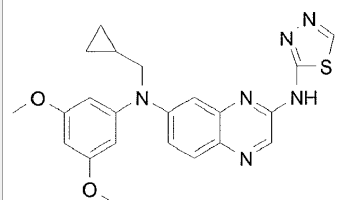


como una base libre y como sal de HCl

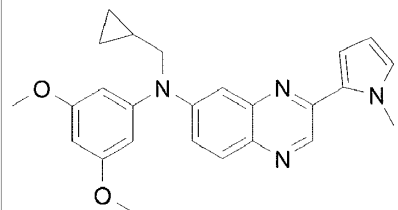
Co. 32 (. 0.99HCl) y Co. 32a; base libre B30



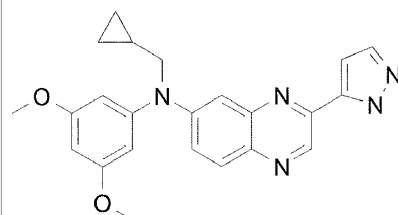
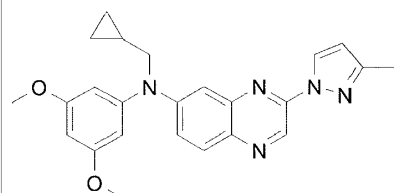
Co. 101; B25



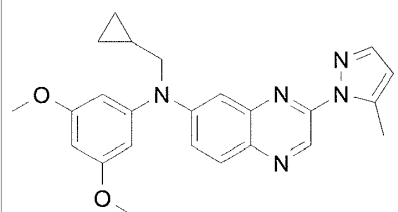
Co. 102; B18



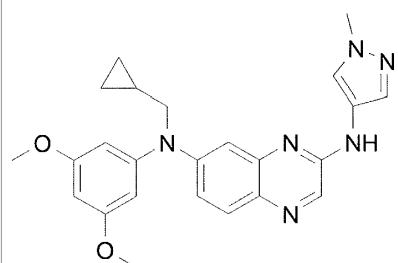
Co. 103; B17

Co. 58 (1.25HCl .0.36C₃H₈O) y Co. 58a base libre; C5

Co. 31; B29



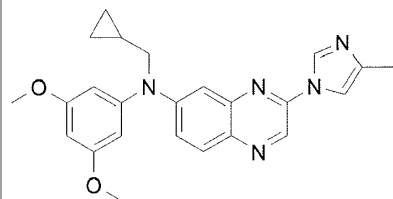
Co. 62; B29



Co. 61; B18



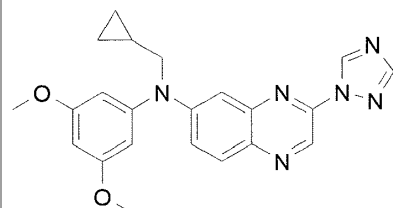
5



10

Co. 30; B28

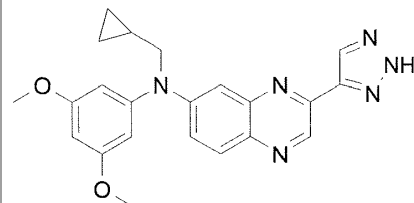
15



20

Co. 50; B45

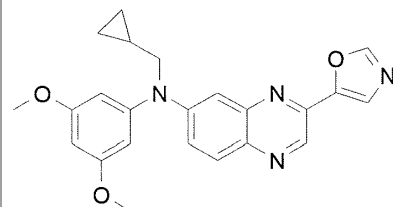
25



30

Co. 69; C7.a

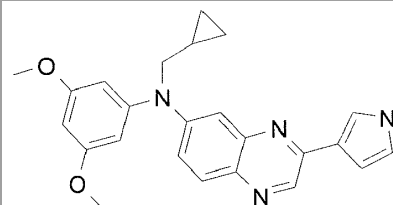
35



40

Co. 55; B48

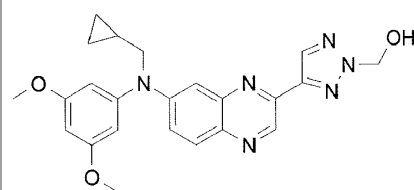
45



50

Co. 36; B33

55

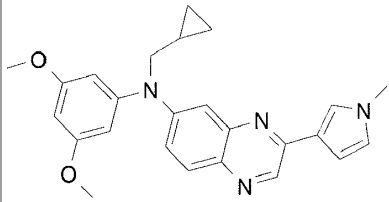


60

Co. 42; B39

65

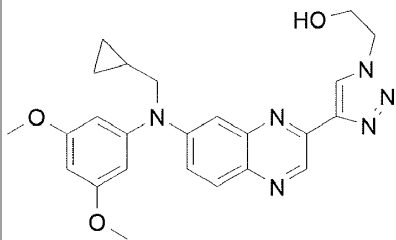
5



10

Co. 73; C8

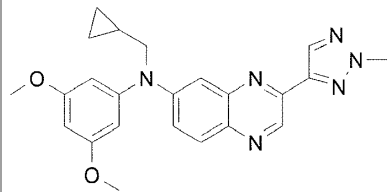
15



20

Co. 40; B37

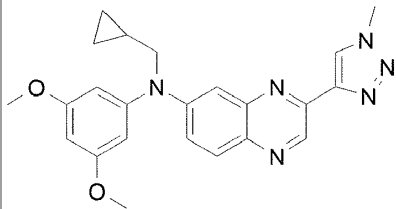
25



30

Co. 70; C7.b

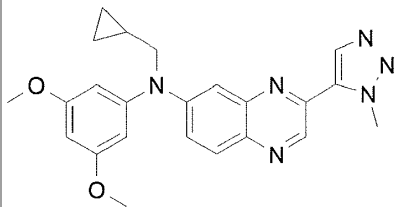
35



40

Co. 71; C7.b

45



50

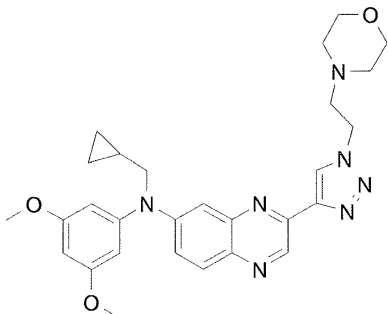
Co. 72; C7.b

55

60

65

5

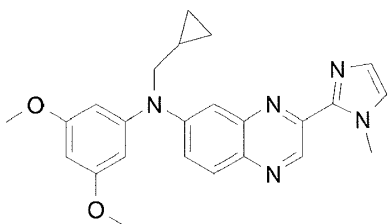


10

15

Co. 24; B22

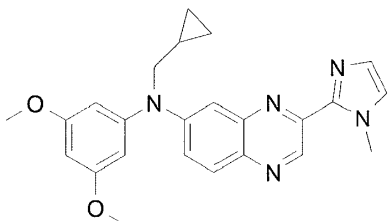
20



25

Co. 60; B17

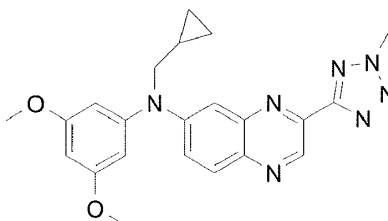
30



35

Co. 56; B49

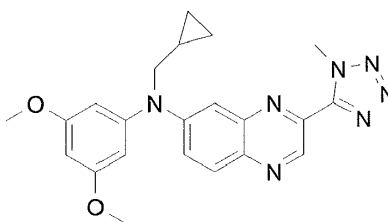
40



45

Co. 82; C14

50



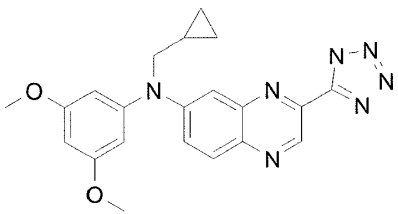
55

60

Co. 83; C14

65

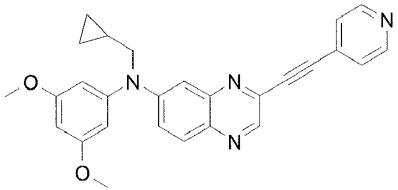
5



10

Co. 41; B38

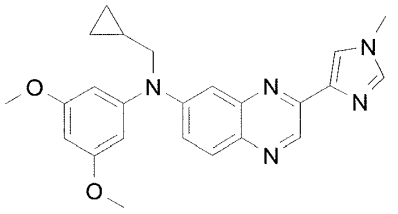
15



20

Co. 23; B21

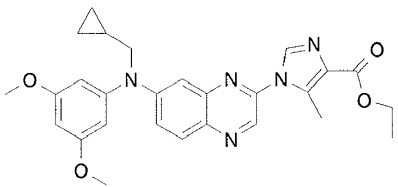
25



30

Co. 21; B19

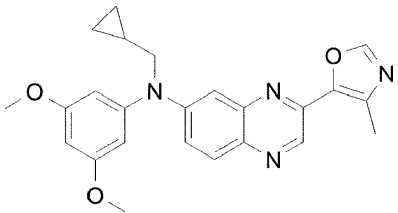
35



40

Co. 65; B44.d

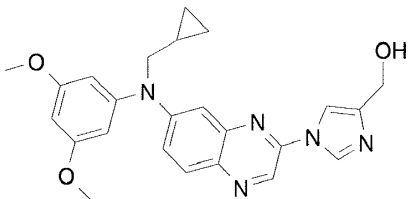
45



50

Co. 104; B48

55

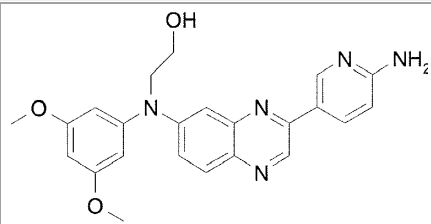


60

Co. 105; B49

65

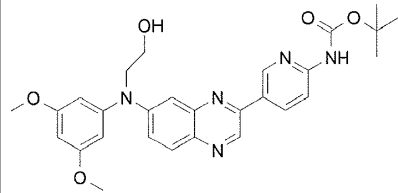
5



10

Co. 106; B6/B8/B10/B12 alternativo C3

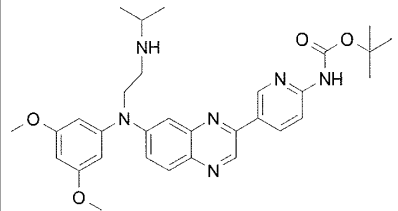
15



20

Co. 15; B12

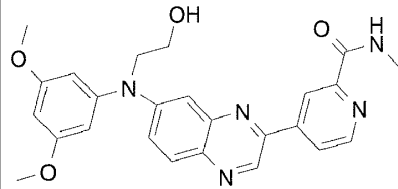
25



30

Co. 16; B13 (ejemplo)

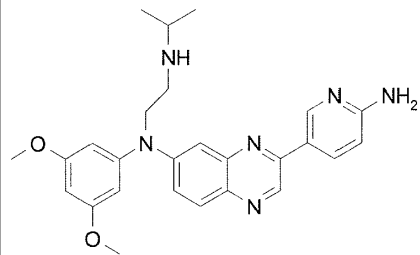
35



40

Co. 13; B10 (ejemplo)

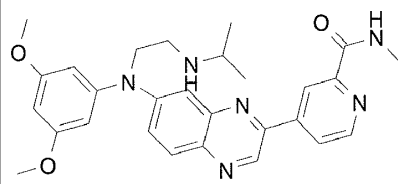
45



50

Co. 17; C2

55



60

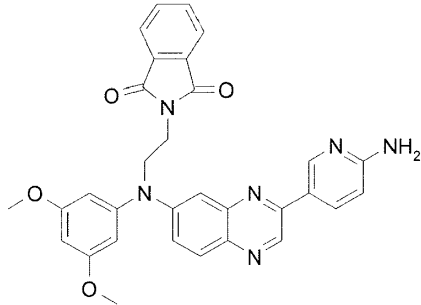
65

Co. 14; B11

5

10

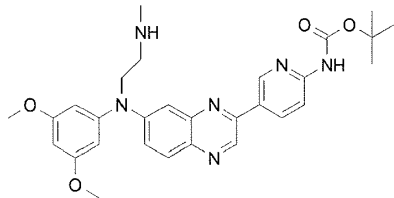
15



Co. 57; B50

20

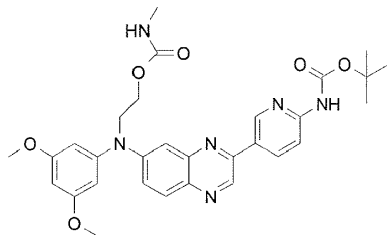
25



Co. 81; B52

30

35

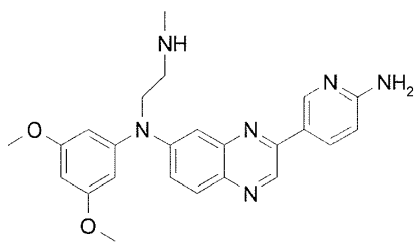


Co. 80; B52

40

45

50

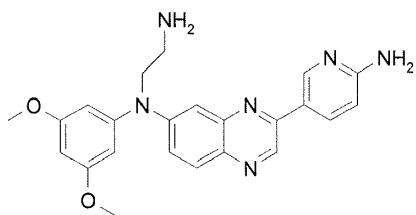


como sal de HCl

Co. 107 (2.22HCl . 1.47H₂O); C2

55

60



Co. 108; C13

65

5



10

Co. 25; B23

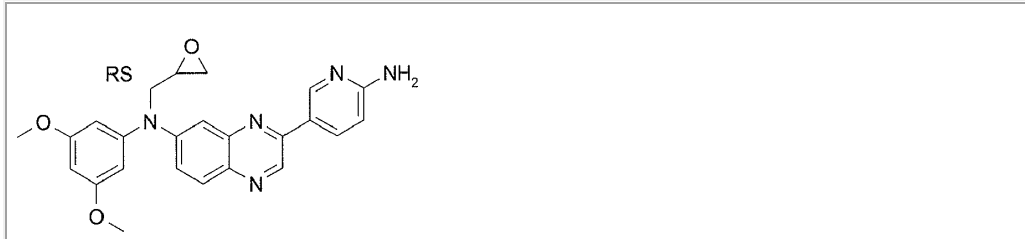
15



20

Co. 109 (S); B11

25



30

Co. 110 (RS); B15

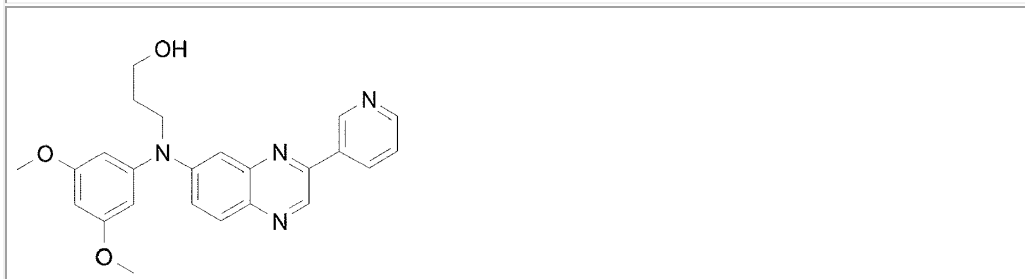
35



40

Co. 111; B6/B8/B10/B12

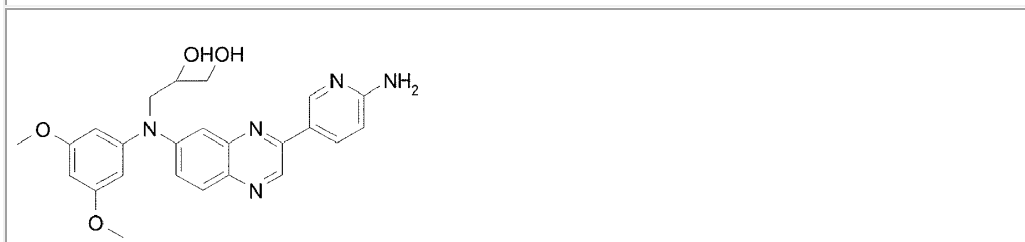
45



50

Co. 112; B6/B8/B10/B12

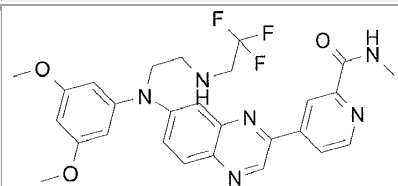
55



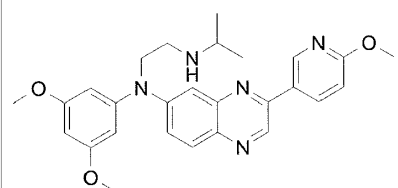
60

65

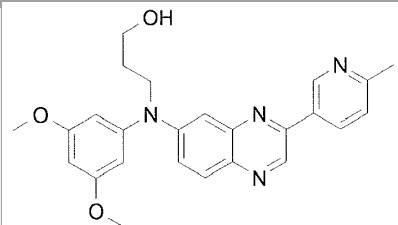
Co. 74; C9



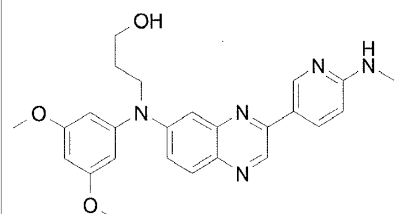
Co. 113; B9



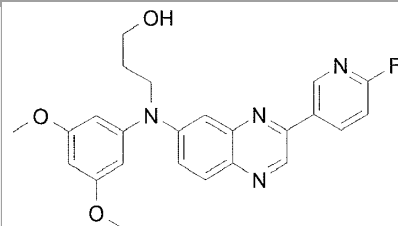
Co. 114; B11



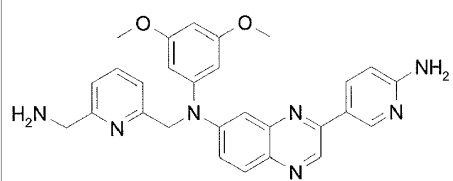
Co. 115; B6/B8/B10/B12



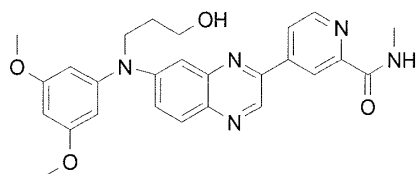
Co. 116; B6/B8/B10/B12



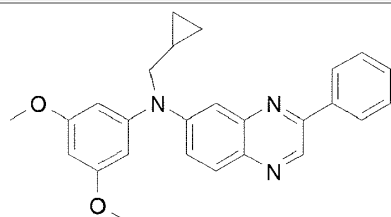
Co. 117; B6/B8/B10/B12



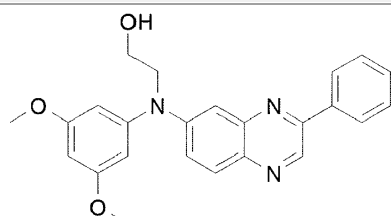
Co. 51 (. 1.84HCl) y Co. 51a; base libre; B46



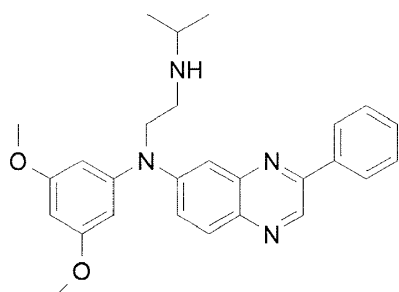
Co. 118; B6/B8/B10/B12



Co. 119; B34

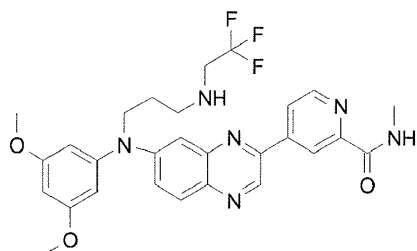


Co. 120; B6/B8/B10/B12



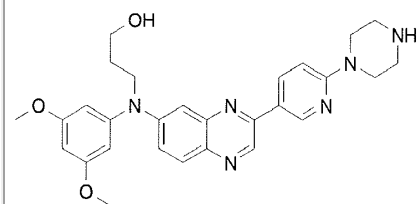
como una base libre y como sal de HCl

Co. 121 (. 1.46HCl 0.79H₂O) y Co. 121a; base libre B7



Co. 122; B13

5



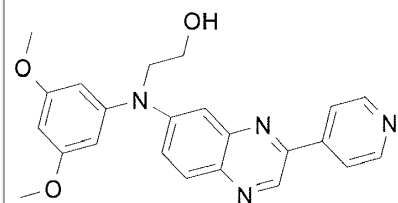
10

como una sal del ácido trifluoroacético

15

Co. 48 (.0.5 CF₃COOH); B43

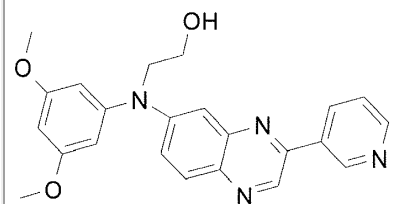
20



25

Co. 11; B8

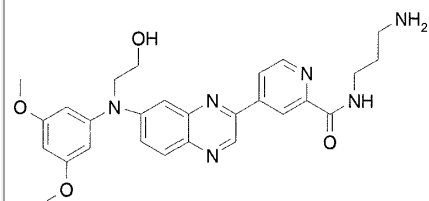
30



35

Co. 9; B6

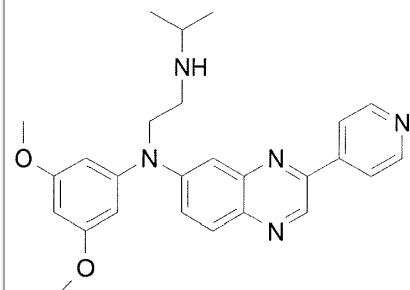
40



45

Co. 123; B31

50



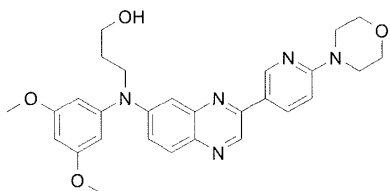
55

Co. 12; B9

60

65

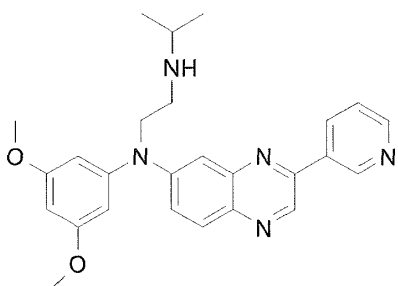
5



10

Co. 124; B6/B8/B10/B12

15



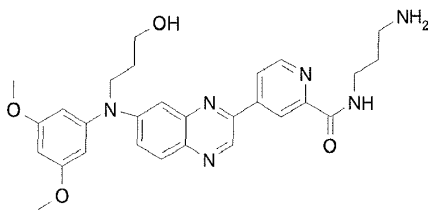
20

25

como una base libre y como sal de HCl

Co. 10 (. 2.14HCl . H₂O) y Co. 10a; base libre B7

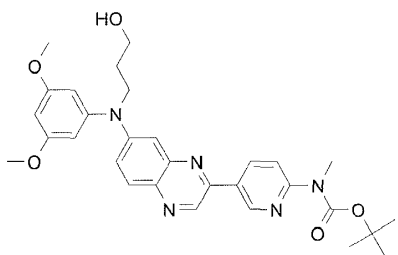
30



35

Co. 33; B31

40

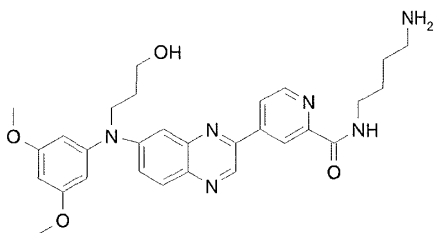


45

50

Co. 125; B6/B8/B10/B12

55

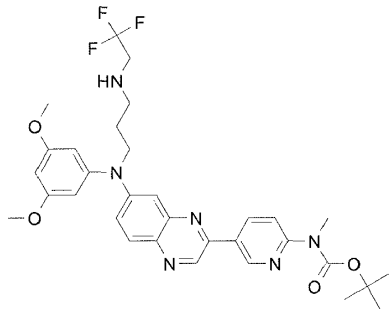


60

Co. 126; B31

65

5

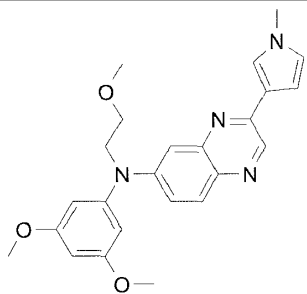


10

15

Co. 127; B7

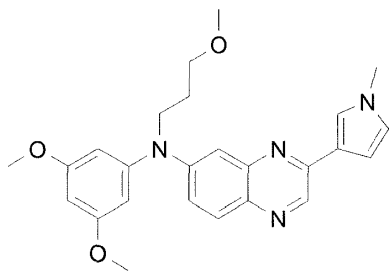
20



25

Co. 6; B4

30



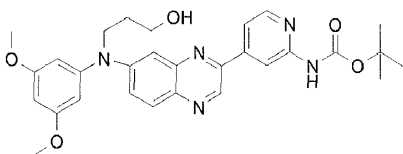
35

40

como una base libre y como sal de HCl

Co. 3 (. 1.06HCl) y Co. 3a; base libre B2

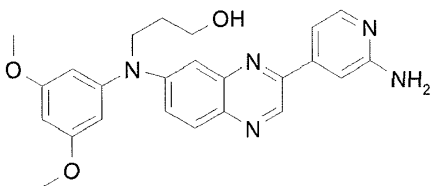
45



50

Co. 128; B6/B8/B10/B12

55

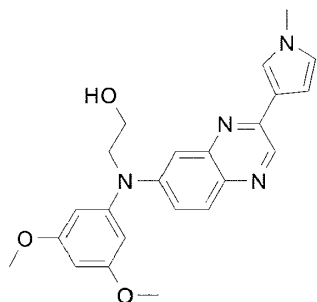


60

Co. 66; C3 o alternativo B31

65

5

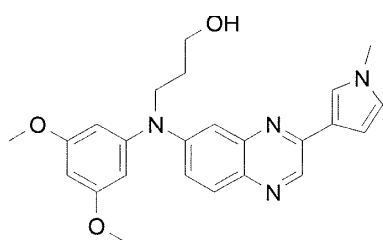


10

15

Co. 7; B4 (ejemplo)

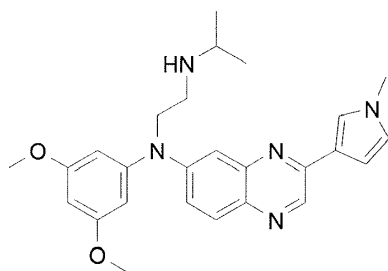
20



25

Co. 4; B2 (ejemplo)

30



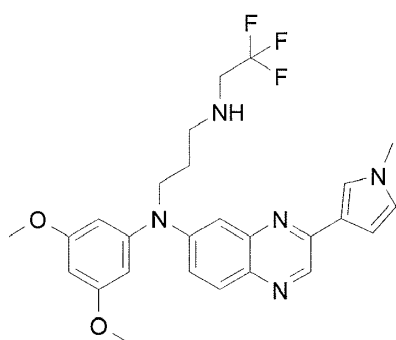
35

40

como una base libre y como sal de HCl

Co. 8 (. 1.79HCl) y Co. 8a; base libre B5

45



50

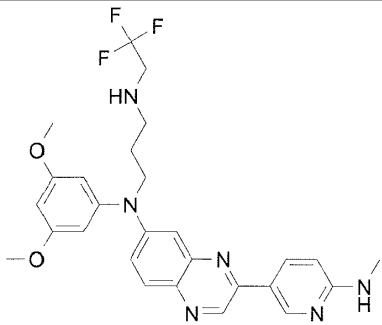
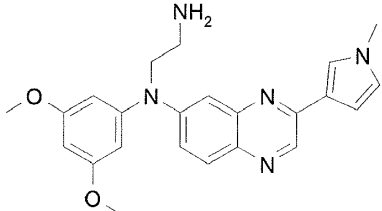
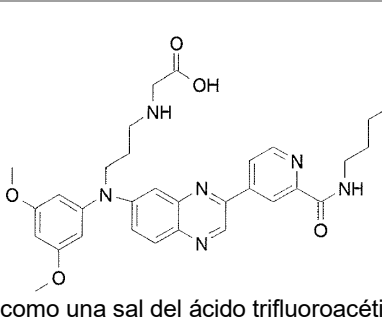
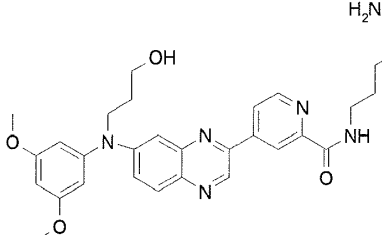
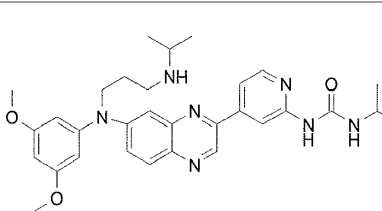
55

como una base libre y como sal de HCl

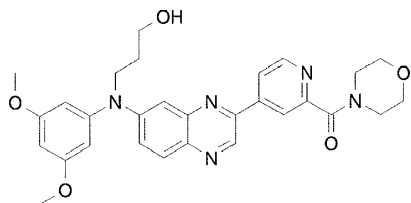
Co. 5 (. 1.81HCl) y Co. 5a; base libre B3

60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 
<p>Co. 129; C3</p>
<p>20</p> <p>25</p> 
<p>Co. 79; C13</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>como una sal del ácido trifluoroacético</p> 
<p>Co. 44 (. CF₃COOH); B41</p>
<p>45</p> <p>50</p> 
<p>Co. 130; B31</p>
<p>55</p> <p>60</p> 
<p>Co. 131; B11</p>

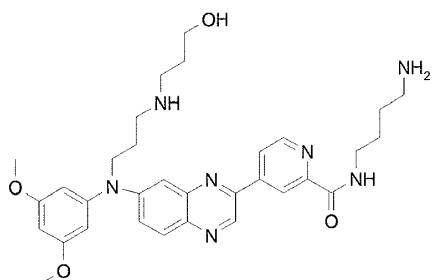
5



10

Co. 43; B40

15

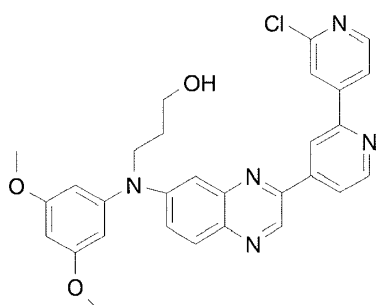


20

25

Co. 132; B31

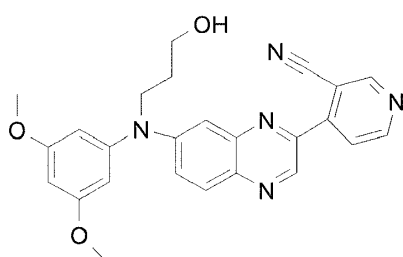
30



35

Co. 133; B6/B8/B10/B12

40

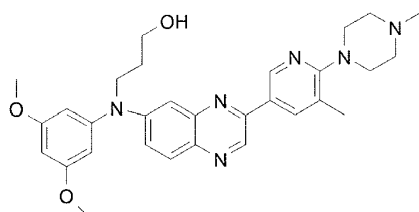


45

50

Co. 134; B6/B8/B10/B12

55

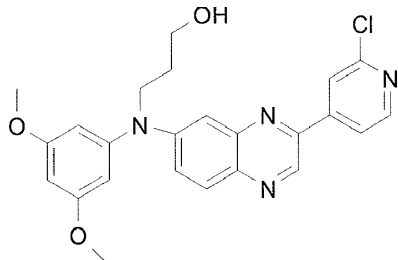


60

Co. 135; B6/B8/B10/B12

65

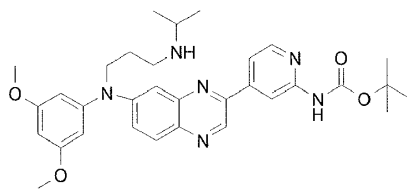
5



10

Co. 136; B6/B8/B10/B12

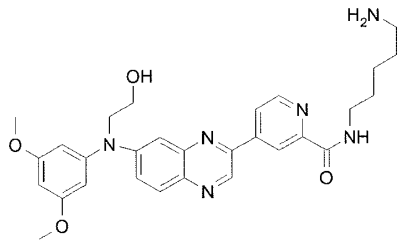
15



20

Co. 137; B13

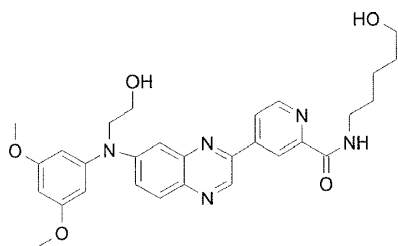
25



30

Co. 138; B31

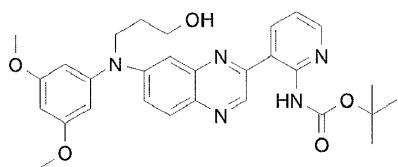
35



40

Co. 139; B6/B8/B10/B12

45



50

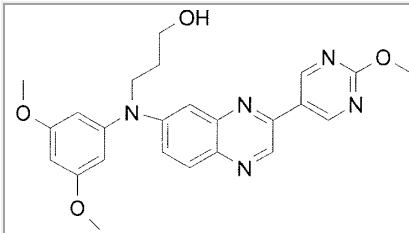
Co. 140; B6/B8/B10/B12

55

60

65

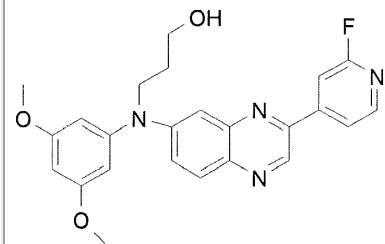
5



10

Co. 141; B6/B8/B10/B12

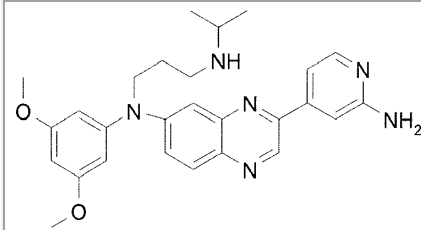
15



20

Co. 142; B6/B8/B10/B12

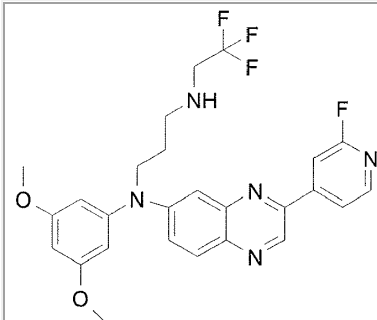
25



30

Co. 143; C3

35

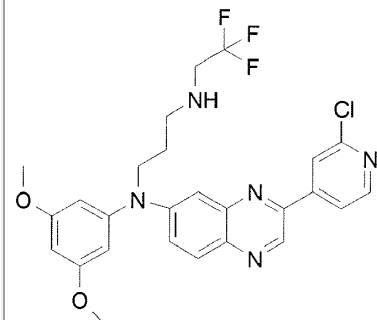


40

45

Co. 144; B24

50



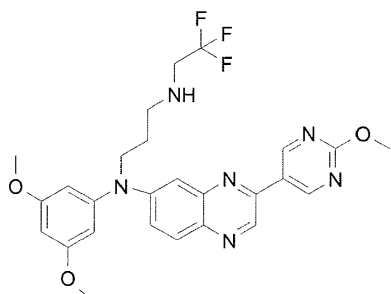
55

60

Co. 145; B24

65

5

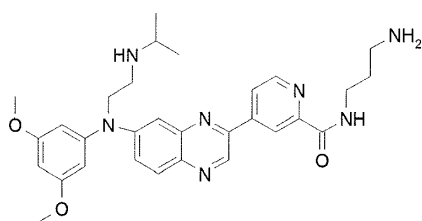


10

15

Co. 26; B24

20

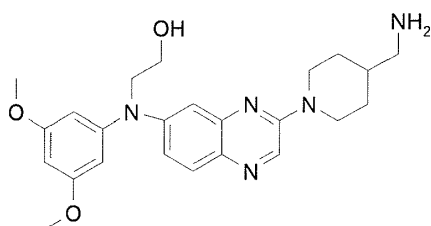


25

como una base libre y como sal de HCl

Co. 146 (. 3.59HCl. 0.6H₂O) y Co. 146a; base libre C4

30

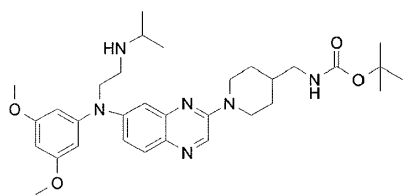


35

40

Co. 84; B53

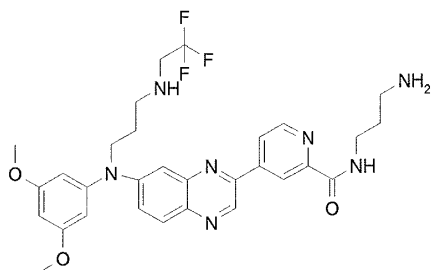
45



50

Co. 147; B9

55

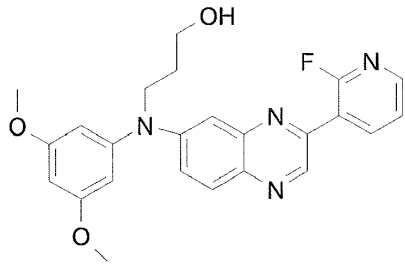


60

Co. 148; C3

65

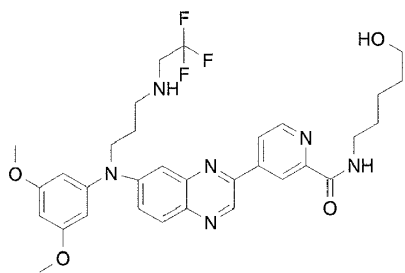
5



10

Co. 149; B6/B8/B10/B12

15

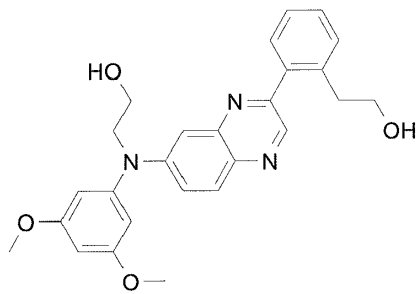


20

25

Co. 150; B9

30

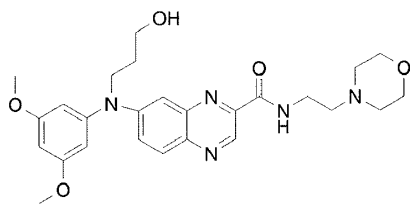


35

40

Co. 151; B6/B8/B10/B12

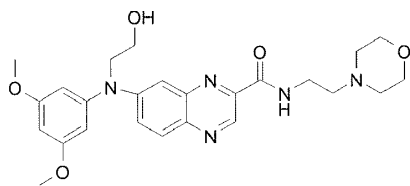
45



50

Co. 152; B6/B8/B10/B12

55

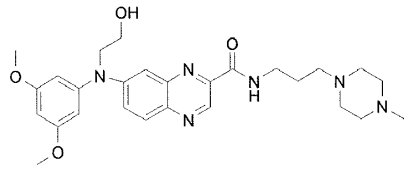


60

Co. 153; B6/B8/B10/B12

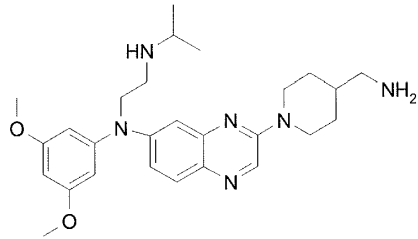
65

5



Co. 154; B6/B8/B10/B12

10



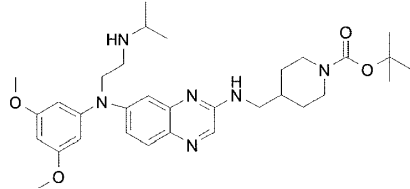
como una base libre y como sal de HCl

Co. 67 (. 3.11HCl 0.78H₂O) y Co. 67a; base libre C4

15

20

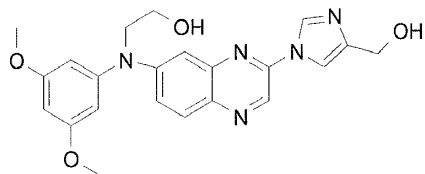
25



Co. 155; B9

30

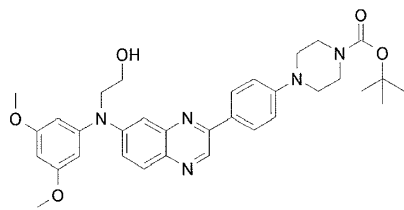
35



Co. 38; B35 (ejemplo)

40

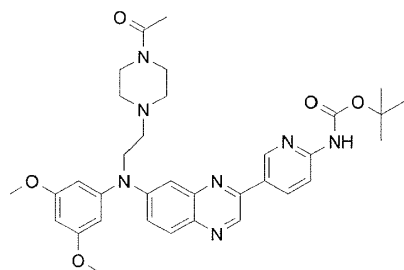
45



Co. 156; B15

50

55



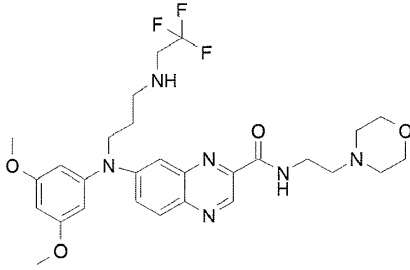
60

65

5

Co. 157; B13

10

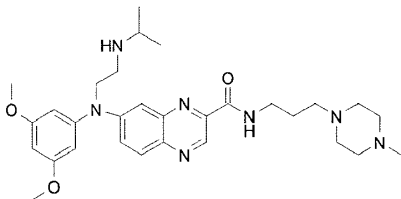


15

como una base libre y como sal de HCl

Co. 158 (. 1.97HCl . 1.84H₂O) y Co. 158a; base libre B7

20

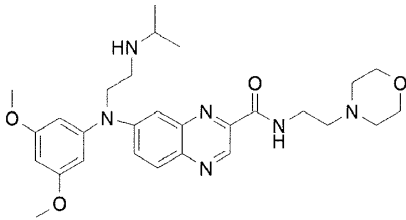


25

como una base libre y como sal de HCl

Co. 159 (. 2.99HCl 2.14H₂O) y Co. 159a; base libre B7

30



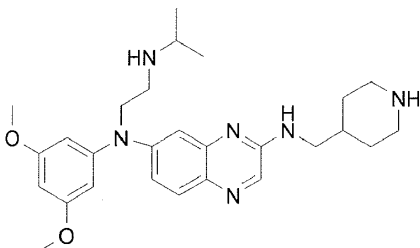
35

40

como una base libre y como sal de HCl

Co. 160 (. 2.22HCl. 1.27H₂O) y Co. 160a; base libre B7

45



50

55

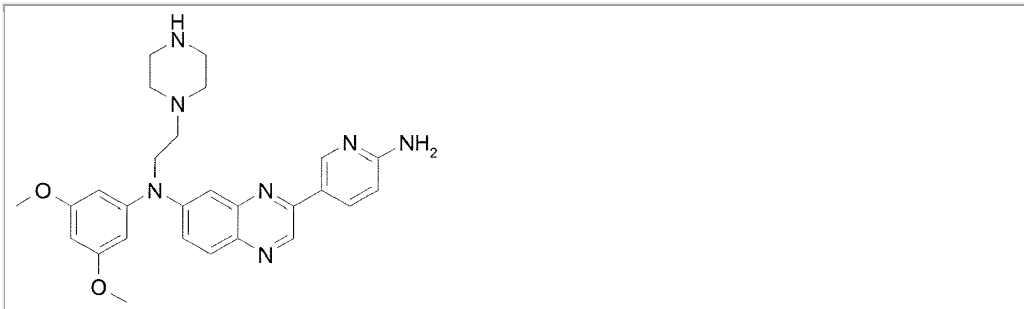
como una base libre y como sal de HCl

Co. 161 (. 2.82HCl .1.45H₂O) y Co. 161a; base libre C4

60

65

5



15

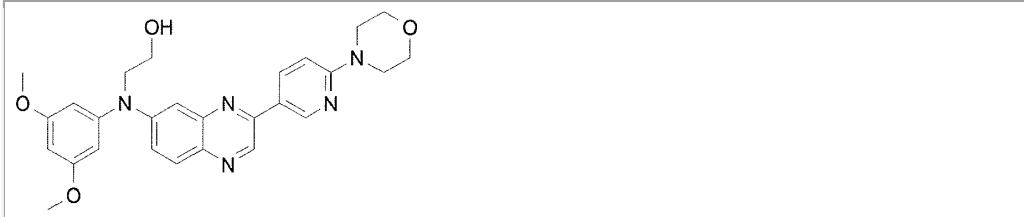
Co. 59; C6.a

20



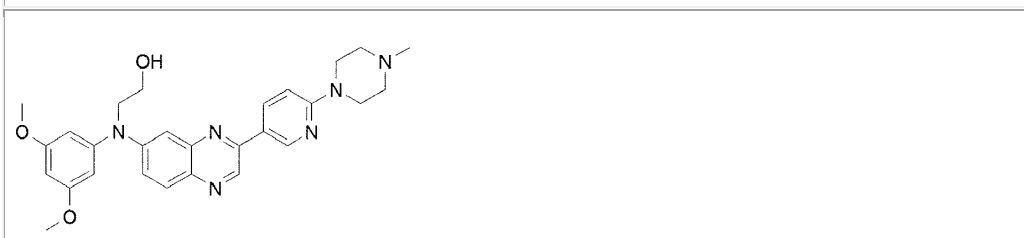
Co. 162; B6/B8/B10/B12

25



Co. 19; B15

35



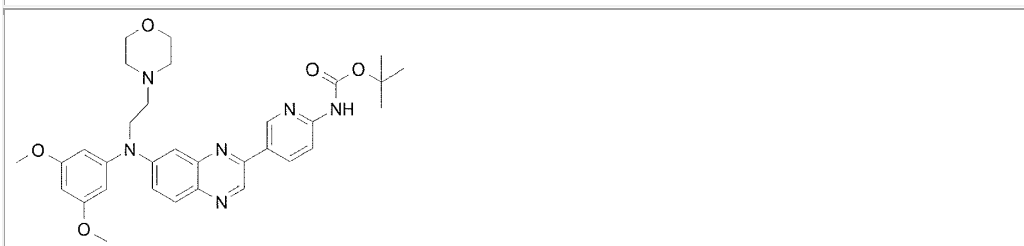
Co. 163; B15

45



Co. 164; B15

55

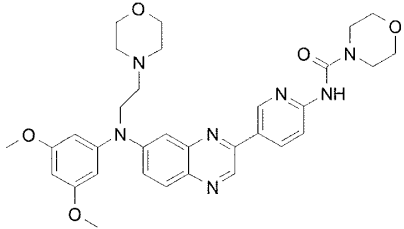


60

65

Co. 34; B32

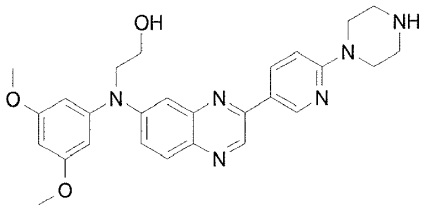
5



10

Co. 35; B32

15

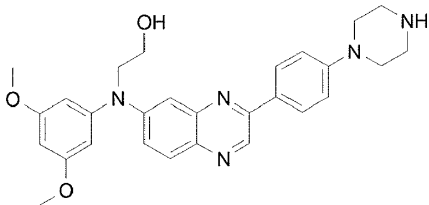


20

25

Co. 165; C2

30

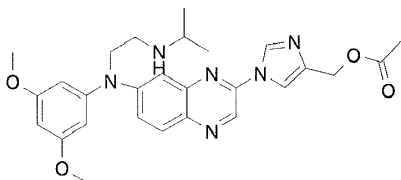


30

35

Co. 166; C3

40

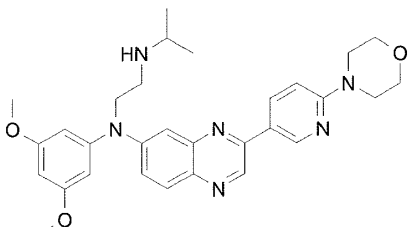


40

45

Co. 167; B11

50



50

55

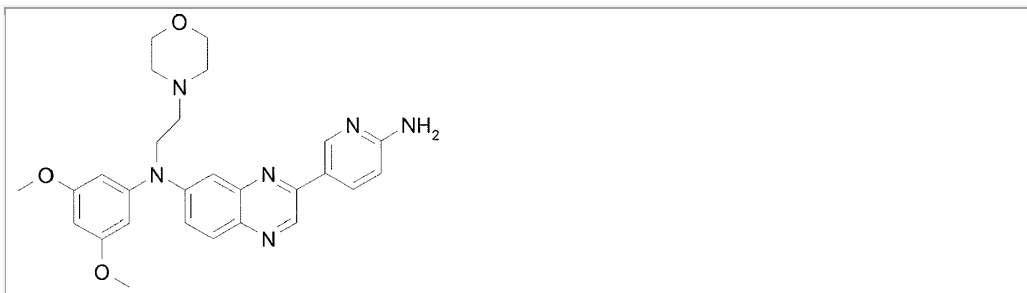
Co. 168; B9

60

60

65

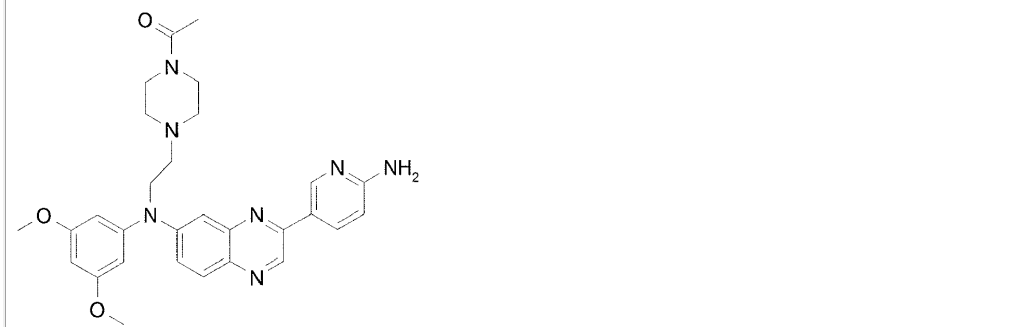
5



10

Co. 169; C2

15



20

25

Co. 68; C6.b

30



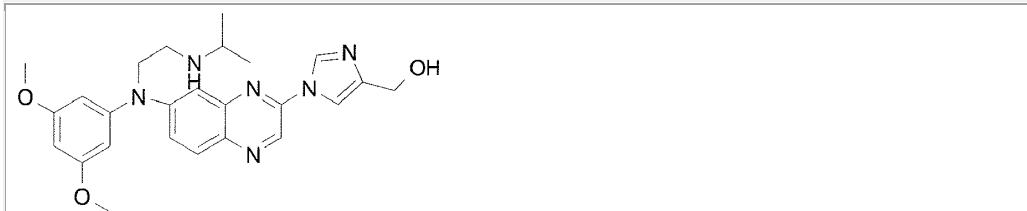
35

como una base libre y como sal de HCl

40

Co. 170 (. 2.94 HCl 0.64 H₂O. 0.4 C₆H₁₄O) y Co. 170a; base libre B7

45

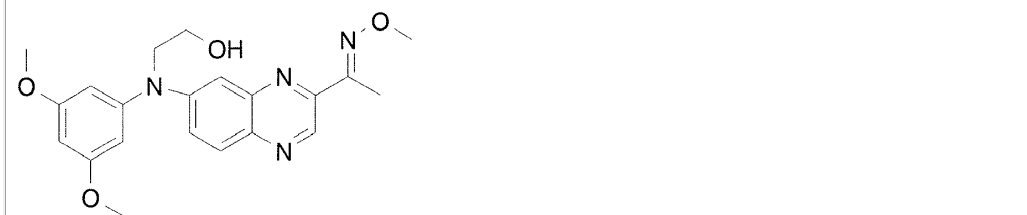


50

como una base libre y como sal de HCl

Co. 77 (. 2.06 HCl .0.3 H₂O .0.24 C₃H₈O) y Co. 77a; C12

55

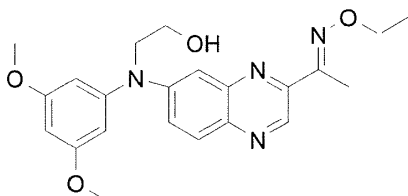


60

65

5

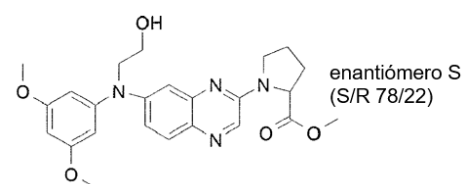
Co. 29; B27



10

15

Co. 171; B27



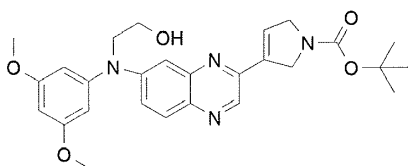
20

25

como una base libre y como sal de HCl

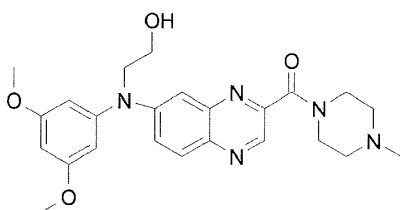
Co. 172 (enantiómero S (S/R 78/22)) (.0.81 HCl 0.32 H₂O) y Co. 172a (enantiómero S); base libre B6/B8/B10/B12

30



35

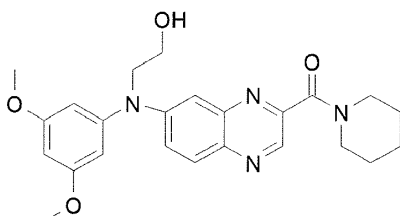
Co. 173; B6/B8/B10/B12



40

45

Co. 174; B6/B8/B10/B12



50

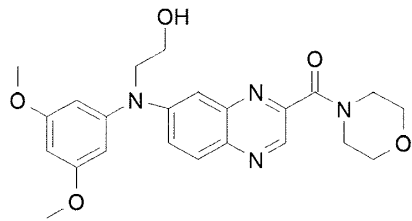
55

Co. 175; B6/B8/B10/B12

60

65

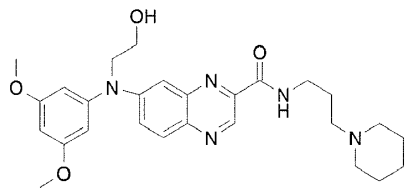
5



10

Co. 176; B6/B8/B10/B12

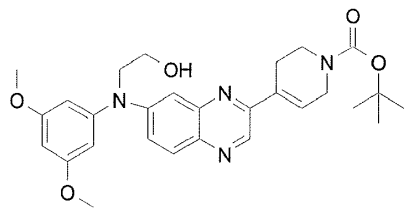
15



20

Co. 177; B6/B8/B10/B12

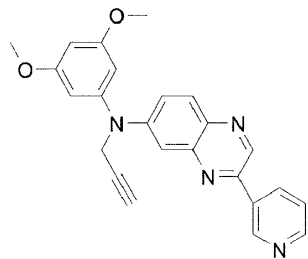
25



30

Co. 178; B6/B8/B10/B12

35

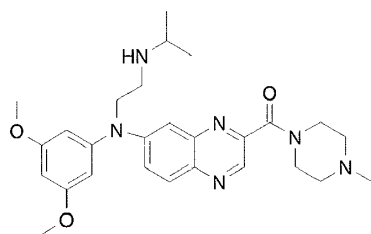


40

45

Co. 1; B1

50



55

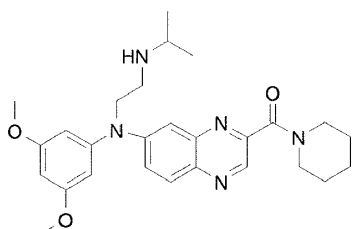
como una base libre y como sal de HCl

Co. 179 (. 1.96 HCl .0.8 H₂O) y Co. 179a; base libre B7

60

65

5

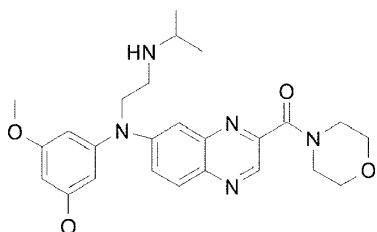


10

como una base libre y como sal de HCl

Co. 180 (. 1.04 HCl 0.26 H₂O) y Co. 180a; base libre B7

15



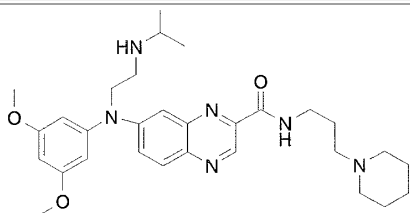
20

25

como una base libre y como sal de HCl

Co. 181 (. 0.98 HCl .0.33 H₂O) y Co. 181a; base libre B7

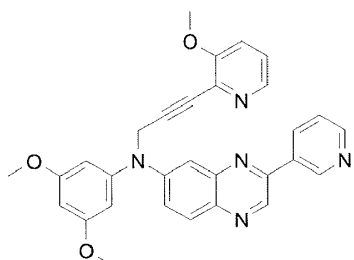
30



35

Co. 182; B9

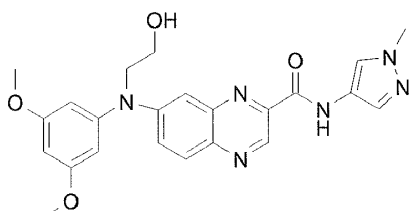
40



45

Co. 183; C1

50



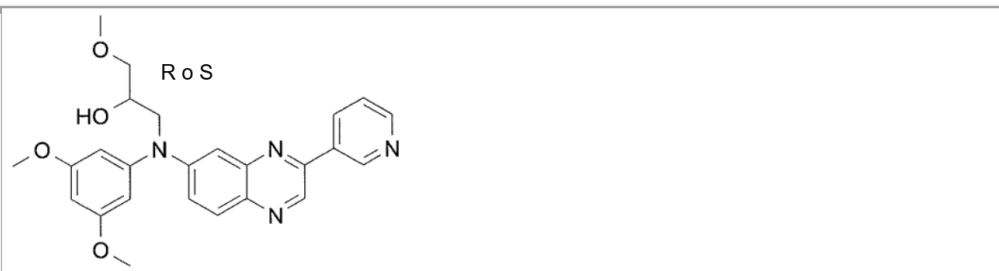
55

60

Co. 184; B6/B8/B10/B12

65

5

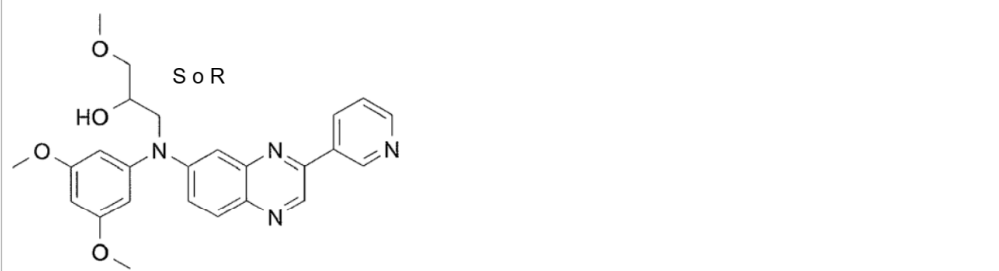


10

Co. 46 (R o S); B42 $[\alpha]_D$: + 115.9° (c: 0.25 %p/v, DMF, 20°C)

15

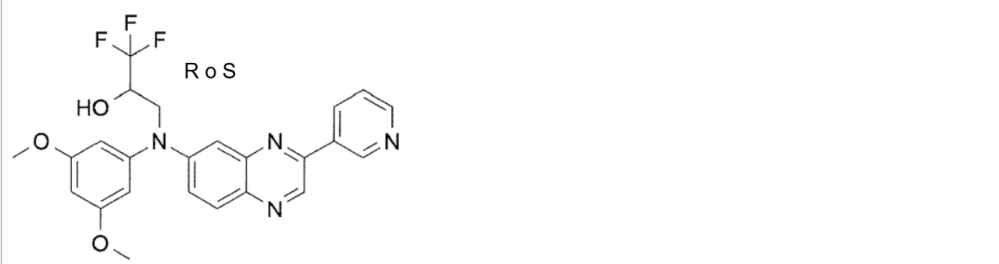
20



25

Co. 47 (S o R); B42 $[\alpha]_D$: - 117.6° (c: 0.26 %p/v, DMF, 20°C)

30

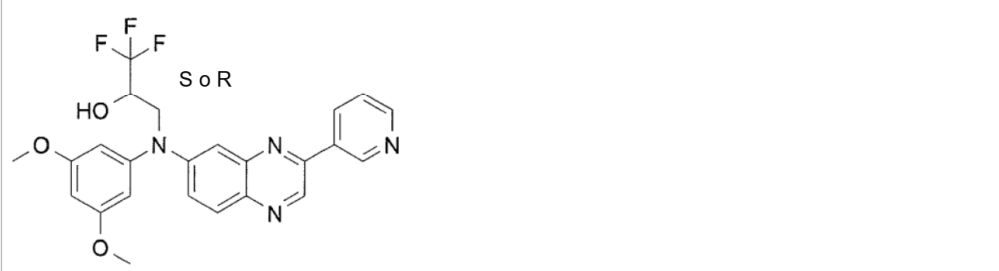


35

Co. 53 (R o S); B47 $[\alpha]_D$: + 196.3° (c: 0.27 %p/v, DMF, 20°C)

40

45



50

Co. 54 (S o R); B47 $[\alpha]_D$: - 195.8° (c: 0.28 %p/v, DMF, 20°C)

55

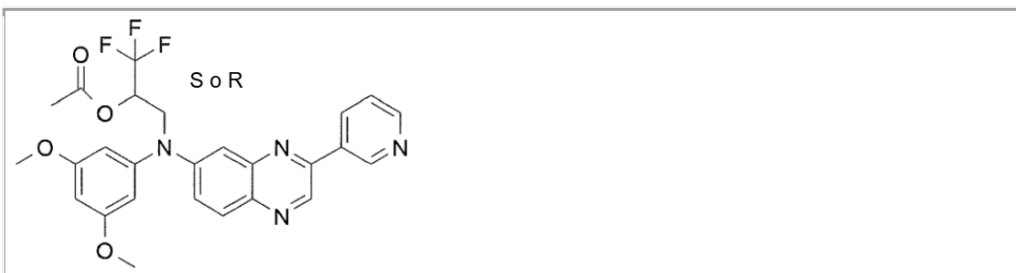


60

Co. 185; B6/B8/B10/B12

65

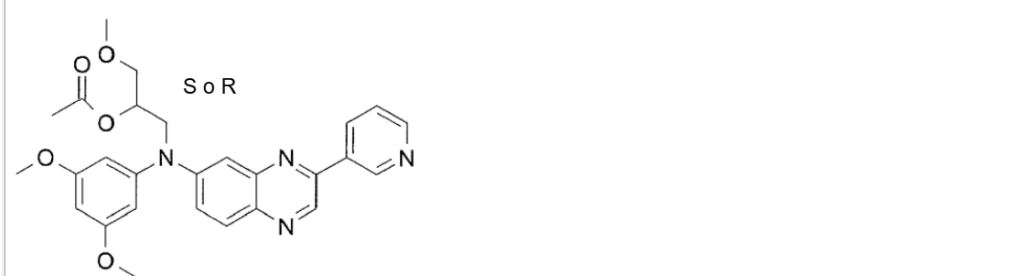
5



15

Co. 45 (S o R); C10

20



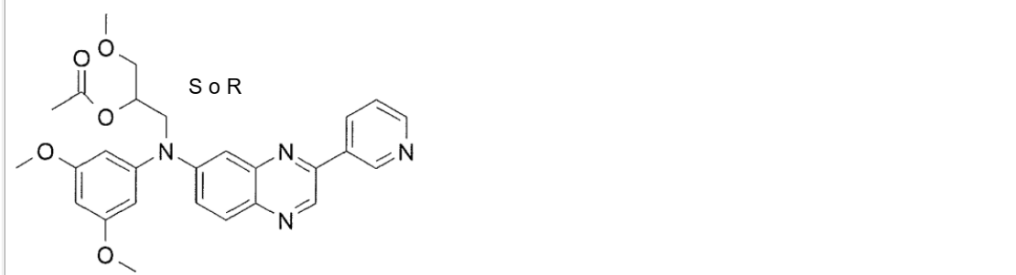
25

como una base libre y como sal de HCl

30

52 (S o R) (. 1.39 HCl. 1.11 H₂O); y Co. 52a; base libre; C11

35



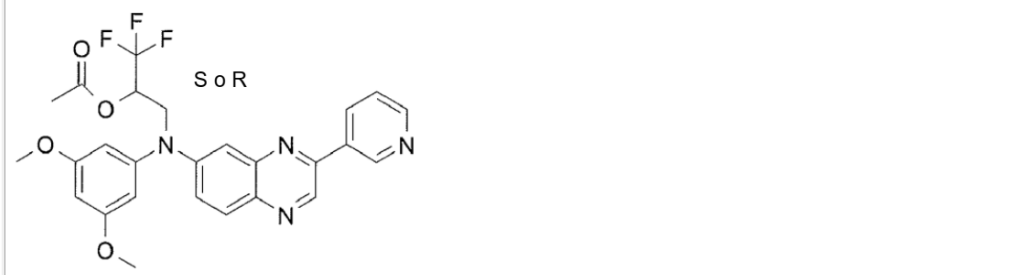
40

como una base libre y como sal de HCl

45

Co. 76 (R o S) (. 1.44 HCl. 0.8 H₂O. 0.24 C₄H₈O₂) ([α]_D: + 44.2° (c: 0.19 %p/v, DMF, 20°C); y Co. 76a; base libre; C11

50



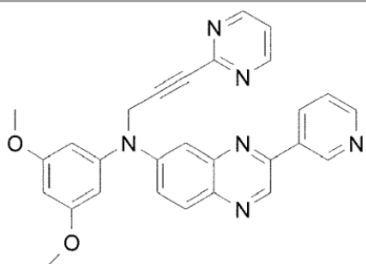
55

Co. 75 (R o S); C10 [α]_D: + 79.4° (c: 0.33 %p/v, DMF, 20°C)

60

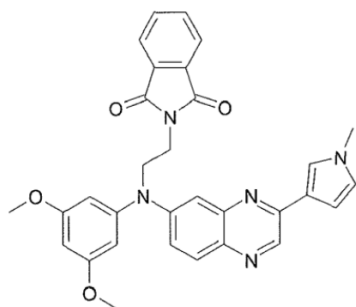
65

5



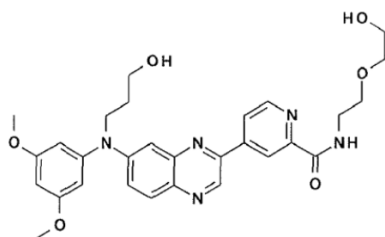
Co. 2; C1

15



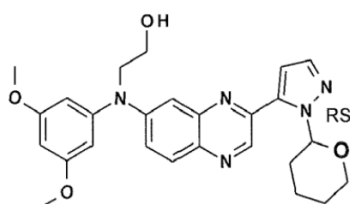
Co. 78; B50

30



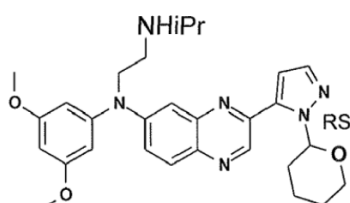
Co. 186; B54

40



Co. 187; B10

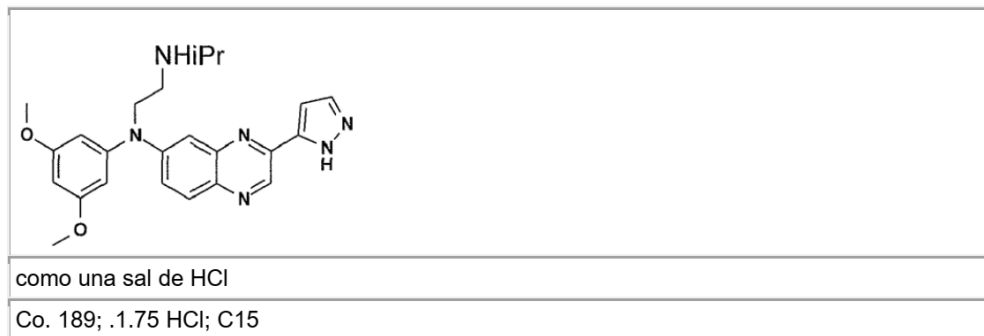
50



Co. 188; B11

60

65



Parte analítica

20 LC/GC/NMR

Procedimiento general A

25 La medición LC se realizó usando un sistema UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) de Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo de la columna se llevó a un detector de MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas triple cuadrupolo de Waters). El nitrógeno se usó como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass Mass Lynx-Openlynx.

30

Método 1

35 Además del procedimiento general A: La UPLC de fase inversa se realizó en una columna híbrida C18 Waters Acquity BEH (etilsiloxano/sílice con puente) (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con un caudal de 0.35 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95 % 7 mM acetato de amonio / 5 % acetonitrilo; fase móvil B: 100 % acetonitrilo) se emplearon para ejecutar una condición de gradiente de 90 % A y 10 % B (mantenido por 0.5 minutos) a 8 % A y 92 % B en 3.5 minutos, mantenido por 2 min y volver a las condiciones iniciales en 0.5 min, mantenido por 1.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono fue 20 V para modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando un tiempo entre exploraciones de 0.1 segundos.

40

Método 2

45 Además del procedimiento general A: La UPLC de fase inversa se realizó en una columna híbrida C18 Waters Acquity BEH (etilsiloxano/sílice con puente) (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con un caudal de 0.343 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95 % 7 mM acetato de amonio / 5 % acetonitrilo; fase móvil B: 100 % acetonitrilo) se emplearon para ejecutar una condición de gradiente de 84.2 % A y 15.8 % B (mantenido por 0.49 minutos) a 10.5 % A y 89.5 % B en 2.18 minutos, mantenido por 1.94 min y volver a las condiciones iniciales en 0.73 min, mantenido por 0.73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono fue 20V para modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando un tiempo entre exploraciones de 0.1 segundos.

50

Procedimiento General B

55 La medición LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestra, un calentador de columna (fijado a 55 °C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió en un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1000 en 0.18 segundos usndo un tiempo de permanencia de 0.02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3.5 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 140 °C. nitrógeno se usó como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass Mass Lynx-Openlynx.

60

Método 3

65 Además del procedimiento general B: UPLC de fase inversa (Ultra Performance Liquid Chromatography) se llevó a cabo en una columna C18 híbrida de etilsiloxano/sílice (BEH) con puente (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (25 mM acetato de amonio en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron

para ejecutar una condición de gradiente de 95 % A y 5 % B a 5 % A y 95 % B en 1.3 minutos y mantenido por 0.3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0.5 µl. El voltaje del cono fue 30 V para modo de ionización positiva y 30 V para modo de ionización negativa.

5 Procedimiento General C

La medición HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. El flujo de la columna se dividió en un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (espectrómetro de masas Zspray de tiempo de vuelo de Waters). El nitrógeno se usó como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass Mass Lynx-Openlynx.

15 Método 4

Además del procedimiento general C: HPLC de fase inversa se realizó en una columna C18 Supelco Ascentis Express (2.7 µm, 3.0 x 50 mm) con un caudal de 0.7 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 100 % 7 mM acetato de amonio; fase móvil B: 100 % acetonitrilo) se emplearon para ejecutar una condición de gradiente de 80 % A y 20 % B (mantenido por 0.5 minutos) a 5% A y 95 % B en 2.5 minutos, mantenido por 4.5 minutos y volver a las condiciones iniciales en 1.5 minutos y mantenido por 1 min. Se usó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono fue 20 V para modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1000 en 0.4 segundos usando un tiempo entre exploraciones de 0.3 segundos.

25 DSC:

Los puntos de fusión (MP) se tomaron con una barra caliente kofler. Para varios compuestos, los puntos de fusión (m.p.) se determinaron con un sistema DSC1 Star[®] (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 valores pico."

30 OR:

La rotación óptica se midió con un polarímetro 341 Perkin Elmer.

35 La luz polarizada se pasó a través de una muestra con una longitud de recorrido de 1 decímetro y una concentración de muestra de 0.250 a 0.500 gramos por 100 mililitros.

$$40 \quad [\alpha]_d^T : (\text{rotación en rojo} \times 100) / (1.000 \text{ dm} \times \text{concentración}) .$$

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

T es la temperatura (°C)

45 Tabla A2; datos fisicoquímicos

50

55

60

65

ES 2 765 031 T3

Comp. No.	Punto de fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS	
5	63	114	K	4.35	421	1
	20	105	K	4.89	465	1
	64	92	K	4.15	434	1
10	86	181	DSC	4.57	451	1
	22	166	K	4.15	440	1
	87	144	K	4.83	456	1
15	88	234	DSC	4.33	452	1
	37	125	DSC	4.48	511	1
	89	105	DSC	4.38	413	1
20	90	162	DSC	4.6	498	1
	58	134	K	4.16	418	1
	91	116	K	4.82	443	1
	39	166	DSC	3.6	402	1
25	92	155	K	4.8	497	1
	93	176	K	4.18	419	1
	94	185	DSC	4.0	428	1
30	28	135	DSC	4.5	473	1
	18	132	DSC	4.4	416	1
	95	160	DSC	4.8	402	1
35	96	112	K	3.94	492	1
	49	Goma a 208	K	3.8	464	1
	97	148	DSC	4.8	419	1
	98	213	DSC	4.3	434	1
40	99	155	K	4.72	477	1
	32a	223	DSC	4.1	416	1
	32	223	DSC	4.13	416	1
45	101	140	K	4.59	487	1
	102	260	K	3.97	435	1
	103	141	DSC	4.8	415	1
50	58	Degradación a 99	K	4.03	402	1
	31	107	DSC	4.91	416	1
	62	139	K	4.82	416	1
	61	160	K	3.91	431	1
55	30	113	K	4.26	416	1
	50	168	K	4.32	403	1

60

65

ES 2 765 031 T3

	Comp. No.	Punto de fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
5	69	173	DSC	3.85	403	1
	55	152	DSC	4.2	403	1
	36	Goma a 66	K	4.14	401	1
10	73	110	K	4.4é	415	1
	Int. 55	Goma a 98	K	4.23	489	1
	40	178	DSC	3.71	447	1
15	70	129	DSC	4.45	417	1
	71	141	DSC	4.02	417	1
	72	169	DSC	4.19	417	1
20	24	128	DSC	4.01	516	1
	60	175	DSC	4.23	416	1
	56	143	K	3.96	445	1
	82	143	K	4.21	418	1
25	83	168	K	4.32	417	1
	41	216	K	2.94	404	1
	23	60	K	4.55	437	1
30	21	136	DSC	4.08	416	1
	65	125	DSC	4.35	488	1
	104	141	DSC	4.51	417	1
35	105	154	K	3.71	432	1
	106	160	DSC	3.07	418	1
	17	144	DSC	2.9	459	1
40	14	68	K	3.15	501	1
	81	182	K	3.72	531	1
	80	214	K	4.22	575	1
	25	176	DSC	3.41	527	1
45	109	172	DSC	3.38	543	1
	110	169	K	3.44	430	1
	111	195	DSC	3.77	433	1
50	112	150	DSC	0.91	417	3
	74	210	K	2.83	448	1
	113	98	K	3.99	540	1
55	114	127	K	3.57	4745	1
	115	166	DSC	1.05	431	3
	116	188	K	1.02	446	3
60	117	nd	nd	nd	nd	nd
	51	170	K	2.91	494	1
	119	84	DSC	4.98	412	1

65

ES 2 765 031 T3

Comp. No.	Punto de fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS	
5	120	124	DSC	3.69	402	4
	121	149	DSC	3.73	442	1
	122	Goma a 67	K	4.06	555	1
10	48	184	K	0.8	501	3
	11	158	K	3.21	403	1
	9	151	DSC	3.2	403	1
15	123	103	K	2.72	503	1
	12	118	DSC	2.99	444	1
	124	-		1.02	502	3
20	10	174	K	2.99	444	1
	33	110	K	2.82	517	1
	125	143	K	4.41	546	1
	126	130	DSC	2.85	531	1
25	127	-	-	5.02	627	1
	6	135	DSC	4	419	1
	3	145	K	4.15	433	1
30	128	213	K	4.09	532	1
	66	137	K	3.12	432	1
	8	200	K	3.24	446	1
	5	186	DSC	4.19	500	1
35	129	165	K	4.02	527	1
	79	106	DSC	2.92	404	1
	44	Goma a 64	K	2.36	588	1
40	130	161	DSC	2.95	545	1
	131	155	K	3.38	558.6	1
	43	190	DSC	3.15	530	1
	132	Goma a 50	K	2.39	588	1
45	133	172	K	4.12	528	1
	134	158	K	3.36	432	1
	135	179	DSC	3.45	529	1
50	136	175	K	3.88	451	1
	137	172	K	3.76	573	1
	138	-		2.86	531	1
	139	-		3.22	532	1
55	141	182	K	3.41	448	1
	142	155	K	3.71	435	1
	143	Goma a 84	K	2.83	473	1
60	144	128	K	4.42	516	1

65

ES 2 765 031 T3

Comp. No.	Punto de fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS	
5	145	130	K	4.58	532	1
	26	96	K	4.15	529	1
	146	188	K	2.54	544	1
10	84	159	DSC	2.61	438	1
	148	87	K	3.42	598	1
	149	115	K	3.64	435	1
15	150	95	K	3.94	627	1
	151	133	DSC	3.51	446	1
	67	193	K	2.39	479	1
20	38	215	K	2.76	422	1
	156	80	K	3.43	586	2
	158	138	K	3.72	577	1
	159	176	K	2.48	550	1
25	160	149	K	2.74	523	1
	161	185	K	2.35	479	1
	59	111	K	2.66	486	1
30	19	193	K	2.81	488	2
	163	160	K	2.61	501	2
	35	153	DSC	2.74	600	2
35	165	171	DSC	2.27	487	2
	166	194	K	2.9	486	2
	167	56	K	2.41	505	2
	168	135	DSC	2.68	529	2
40	169	164	DSC	2.63	487	2
	68	167	DSC	3.02	528	1
	170	Goma a 242	K	2.52	542	2
45	77	150	K	2.13	463	2
	29	149	K	3.15	397	2
	171	147	K	3.5	439	2
50	172	Goma a 126	K	2.75	453	2
	173	142	K	3.16	493	2
	178	150	K	3.23	507	2
	179	250	K	2.15	493	2
55	180	236	K	2.54	478	2
	181	255	K	2.23	480	2
	182	121	K	2.17	535	2
60	183	141	DSC	2.97	504	2
	184	227	K	2.47	449	2

65

Comp. No.	Punto de fusión (°C)	(Kofler(K) o DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	Método LC/GC/MS
46	154	DSC	2.67	447	2
47	153	DSC	2.67	447	2
53	211	dsc	2.98	471	2
54	210	DSC	2.98	471	2
185	Goma a 65	K	3.17	509	2
45	180	DSC	3.26	513	2
52	Goma a 80	K	2.99	489	2
76	Goma a 80	K	2.99	489	2
75	180	DSC	3.26	513	2
2	184	DSC	2.86	475	2
189	145 (goma)	K	2.31	433	2
188	122	K	2.76	517	2
186	-	K	3.08	548	1
<p>OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compuesto 109: $[\alpha]_D^{20}$: - 30.0° (c: 0.28 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 52: $[\alpha]_D^{20}$: - 41.6° (c: 0.20 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 76: $[\alpha]_D^{20}$: + 44.21° (c: 0.19 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 75: $[\alpha]_D^{20}$: + 79.4° (c: 0.33 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 46: $[\alpha]_D^{20}$: + 115.9° (c: 0.25 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 47: $[\alpha]_D^{20}$: - 117.6° (c: 0.26 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 53: $[\alpha]_D^{20}$: + 196.2° (c: 0.27 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 54: $[\alpha]_D^{20}$: - 195.8° (c: 0.28 %p/v, DMF, 20°C) - Compuesto 45: $[\alpha]_D^{20}$: - 79.5° (c: 0.44 %p/v, DMF, 20°C) 					

Los siguientes experimentos de RMN se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance 500 y uno Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, usando cerradura interna de deuterio y equipado con cabezal de sonda de triple resonancia inversa (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) para cabezal de sonda de doble resonancia inversa (¹H, ¹³C, SEI) para los 400MHz. Los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm).

Compuesto 8

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.08 (m, 3 H), 7.95 (br. s., 1 H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.54 (s, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 4.20 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.76 (s, 6 H), 3.73 (s, 3 H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6 H)

Compuesto 10

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.57 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.05 (br.s, 2 H), 8.98 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.88 - 7.97 (m, 2 H), 7.48 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 1.9 Hz, 2 H), 6.50 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.23 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 3.36 (spt, J = 6.6 Hz 1 H), 3.17 (m, 2 H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)

Compuesto 2

¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): δ (ppm) 9.46 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.71 - 8.77 (m, 3H), 8.64 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J =7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J =2.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 6.55 (d, J =1.9 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.76 (s, 6H).

Compuesto 17

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.12 (s, 1 H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.52 (s, 2 H), 6.46 (d, J =

1.9 Hz, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 3.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 6 H), 2.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.70 (spt, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 1.71 (br. s., 1 H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)

Compuesto 14

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.36 (s, 1 H), 8.90 (qt, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.82 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 3.87 - 3.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 2.87 (d, $J = 4.7$ Hz, 3 H), 2.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.71 (spt, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 1.78 (br. s., 1 H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H)

Compuesto 12

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.31 (s, 1 H), 8.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 8.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 3.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 2.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.70 (spt, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H)

Compuesto 5

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.04 (br. s., 1 H), 7.93 (br. s., 1 H), 7.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.25 (dd, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 2 H), 6.94 (m, 3 H), 6.42 - 6.49 (m, 3 H), 4.11 (m, 2 H), 3.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 3.72 (s, 3 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H), 2.06 - 2.15 (m, 2 H)

Compuesto 9

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.72 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 4.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 6 H), 3.68 (q, $J = 5.7$ Hz, 2 H)

Parte farmacológica

Ensayos Biológicos A

FGFR1 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 μL , FGFR1 (h) (25 ng/ml) se incubó con 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btm-FIt3 y 5 μM ATP en presencia del compuesto (1% DMSO final). Después de incubación por 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% BSA que estuvo presente por 60 minutos a temperatura ambiente. Señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió luego y los resultados se expresan en RFU (Unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μM a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log\text{IC}_{50}$).

FGFR2 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 μL , FGFR2 (h) (150 ng/ml) se incubó con 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btm-FIt3 y 0.4 μM ATP en presencia del compuesto (1% DMSO final). Después de incubación por 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% BSA que estuvo presente por 60 minutos a temperatura ambiente. Señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió luego y los resultados se expresan en (Unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μM a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log\text{IC}_{50}$).

FGFR3 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 μL , FGFR3 (h) (40 ng/ml) se incubó con 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btm-FIt3 y 25 μM ATP en presencia del compuesto (1% DMSO final). Después de incubación por 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% BSA que estuvo presente por 60 minutos a temperatura ambiente. Señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió luego y los resultados se expresan en RFU (Unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μM a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log\text{IC}_{50}$).

FGFR4 (ensayo enzimático)

5 En un volumen de reacción final de 30 μ L, FGFR4 (h) (60 ng/ml) se incubó con 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0,1 mM Na₃VO₄, 0,01% Triton-X-100, 500 nM Bln-Flt3 y 5 μ M ATP en presencia del compuesto (1% DMSO final).
 Después de incubación por 60 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% BSA que estuvo presente por 60 minutos a temperatura ambiente. Señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió luego y los resultados se expresan en RFU (Unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para
 10 calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

KDR (VEGFR2) (ensayo enzimático)

15 En un volumen de reacción final de 30 μ L, KDR (h) (150 ng/ml) se incubó con 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0,1 mM Na₃VO₄, 0,01% Triton-X-100, 500 nM Bln-Flt3 y 3 μ M ATP en presencia del compuesto (1% DMSO final).
 Después de incubación por 120 minutos a temperatura ambiente la reacción se detuvo con 2.27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 y 0.02% BSA que estuvo presente por 60 minutos a temperatura ambiente. Señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) se midió luego y los resultados se expresan en RFU (Unidades de fluorescencia relativa). En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para
 20 calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Ba/F3-FGFR1 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

25 En una placa de 384 pocillos

En una placa de 384 pocillos, 100 nl de la dilución del compuesto en DMSO se roció antes de agregar 50 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 20000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂.
 30 Después de 24 horas, 10 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37°C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.

35 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

En una placa de 96 pocillos

40 En una placa de 96 pocillos, 180 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 10000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-FGFR1 se pipetearon y se añadieron 20 μ l de la dilución del compuesto en DMSO. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂. Después de 24 horas, 40 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37 °C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.
 45

50 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

Ba/F3-FGFR3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

55 En una placa de 384 pocillos

En una placa de 384 pocillos, 100 nl de la dilución del compuesto en DMSO se roció antes de agregar 50 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 20000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂.
 60 Después de 24 horas, 10 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37°C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.

65 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

En una placa de 96 pocillos

- 5 En una placa de 96 pocillos, 180 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 10000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-FGFR3 se pipetearon y se añadieron 20 μ l de la dilución del compuesto en DMSO. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂. Después de 24 horas, 40 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37°C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.
- 10 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

Ba/F3-KDR (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

- 15 En una placa de 384 pocillos
- 20 En una placa de 384 pocillos, 100 nl de la dilución del compuesto en DMSO se roció antes de agregar 50 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 20000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂. Después de 24 horas, 10 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37 °C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFUs (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.
- 25 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

En una placa de 96 pocillos

- 30 En una placa de 96 pocillos, 180 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 10000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-KDR se pipetearon y se añadieron 20 μ l de la dilución del compuesto en DMSO. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂. Después de 24 horas, 40 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37 °C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.
- 35 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.
- 40 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

Ba/F3-Flt3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

- 45 En una placa de 384 pocillos
- 50 En una placa de 384 pocillos, 100 nl de la dilución del compuesto en DMSO se roció antes de agregar 50 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 20000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-Flt3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5 % CO₂. Después de 24 horas, 10 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37°C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.
- 55 En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

En una placa de 96 pocillos

- 60 En una placa de 96 pocillos, 180 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 10000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-Flt3 se pipetearon y se añadieron 20 μ l de la dilución del compuesto en DMSO. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂. Después de 24 horas, 40 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37 °C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.
- 65

En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$). Como una selección inversa, el mismo experimento se realizó en presencia de 10 ng/ml IL3 murino.

5

Ba/F3-FGFR4 (ensayo de proliferación celular)

10

En una placa de 384 pocillos, 100 nl de la dilución del compuesto en DMSO se roció antes de agregar 50 μ l del medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de fenol rojo, 10 % FBS, 2 mM L-Glutamina y 50 μ g/ml Gentamicina) que contiene 20000 células por pocillo de células transfectadas Ba/F3-FGFR4. Las células se pusieron en una incubadora a 37 °C y 5 % CO₂. Después de 24 horas, 10 μ l de solución Alamar azul (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM Resazurina y 100 mM Tampón de fosfato) se añadió a los pocillos, se incubó por 4 horas a 37 °C y 5% CO₂ antes de que se midieran las RFU (Unidades de fluorescencia relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placa de fluorescencia.

15

En este ensayo, el efecto inhibitorio de diferentes concentraciones de compuestos (intervalo 10 μ M a 0.1 nM) se determinó y se usó para calcular un valor de IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A3.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla A3 (si los datos se generaron múltiples veces para un compuesto o se probaron diferentes lotes, se reportan los valores promedio)

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 -FGFR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR 3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 4 pIC50
63	6.27	6.13	6.86	5.64	5.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
20	6.09	5.89	6.58	5.22	<5	<5	5.05	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
64	6.36	6.48	6.72	5.54	5.26	<5	5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-5.12	<5	<5	<5	<5
86	6.29	5.74	6.38	5.4	<5	<5	5.4	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
22	7.55	7.02	7.46	6.56	5.78	<5	5.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
87	6.21	6.02	6.68	5.45	<5	<5.4	<5.4	<5.52	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4
88	6.24	5.94	6.42	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
37	7.52	7.02	7.44	6.52	5.86	5.12	5.77	-5.27	-5.26	5.02	5.02	<5	<5	5.59	-5.33	5.05	5.1	5.3
89	7.28	7	7.38	6.63	5.72		5.49	<5	-5.16	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
90	6.23	6.17	6.55	<5	<5	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
58	6.52	6.42	6.72	5.83	5.08		5.06	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
91	6.36	6.17	6.54	5.59	<5		5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
39	7.5	7.09	7.53	6.84	5.53		5.51	<5	5.08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 - FGFR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 4 pIC50
92	6.44	6.18	6.58	5.62	5.71	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
93	<5	<5	5.63	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
94	7.27	7.03	7.64	6.48	5.67	<5	<5	5.48	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
27	6.57	~5.38	5.58	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
28	5.62	5.21	5.92	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
18	6.52	6.33	6.6	5.64	<5	<5	<5	<5	5.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
95	5.88	<5	5.84	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
96	~6.44	~6.04	6.26	<6	<6	<5	<5	<5	5.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
97	6.24	5.7	6.17	5.98	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
98	6.36	6.17	6.72	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
99	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
32	6.38	6.24	6.32	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
101	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
102	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
103	<6	<6	~6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.17	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 -FGFR 1 (MIN S IL3) pIC50	BAF3 -FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 3 (MIN S IL3) pIC50	BAF3 -FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 4 pIC50
58	6.87	6.27	7.09	6.26	<6	<5	96 pocillos pIC50	<5	384 pocillos pIC50	<5	284 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	<5	96 pocillos pIC50	<5	384 pocillos pIC50	<5
31	6.03	<6	6.47	6.11	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
62	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
61	6.27	<6	6.39	<6	<6	5.13	5.16	<5	5.42	5.4	<5	5.11	<5	5.25	5.17	<5	<5	<5
30	7.29	7.17	7.57	6.67	6.3	5.03	<5	5.32	5.94	<5	5.07	<5	<5	5.06	<5	<5	<5	<5.35
50	6.12	-6.15	6.35	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
69	7.1	6.78	7.21	6.6	<6	5.22	<5	5.01	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
55	7.43	7.32	7.51	6.56	6.04	5.37	<5	<5	5.65	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
36	7.31	7.13	7.66	6.39	6.17	5.47	<5	5.39	5.71	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-5.2
73	7.41	7.16	7.75	6.75	6.53	6.17	<5	5.53	5.15	<5	5.07	<5	5.23	5.31	<5	5.03	<5	<5
40	7.11	7.05	7.31	6.52	6.4	5.4	<5	5.24	5.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-5.0
70	6.49	6.33	6.66	-6.03	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
71	6.99	7.14	7.42	6.53	6.09	5.28	<5	5.1	-5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
72	6.27	6.32	6.41	<6	<6	5.23	5.1	5.18	<5	<5	5.26	5.47	5.26	<5	<5	5.09	<5	<5
24	7.69	7.6	8.02	6.72	6.08	5.42	<5	5.39	5.59	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 - FGFR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50
60	6.24	5.85	6.02	5.95	<5	<5	96 pocillos pIC50	384 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	384 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	284 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	384 pocillos pIC50	384 pocillos pIC50	<5	<5
56	7.91	7.92	8.29	7.1	6.82	6.1	<5	<5	5.53	<5	6.01	<5	<5	5.29	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
82	6.51	6.64	6.83	<6	<6	5.03	<5	<5	5.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
83	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
41	7.24	6.75	7.19	7.1	5.48	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
23	6.3	6.37	6.67	<6	<6	5.41	5.23	5.09	5.66	5.33	5.1	<5	<5	5.36	5.22	5.31	5.25	<5	<5	<5	<5
21	7.33	7.12	7.3	6.2	6.15	5.38	<5	<5	5.95	<5	~5.24	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
65	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	5.08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
104	6.41	~6.38	6.93	6.24	<6			<5			<5	<5	<5					<5	<5	<5	<5
105	7.55	7.39	7.86	6.88	6.13			5.32			5.53	<5	<5					<5	<5	<5	5.53
106	8.265	8.235	8.52	7.71	6.75			6.455			~6.54	<5	5.335	<5				<5.025	<5	<5	6.3
17	8.91	8.675	8.495	8.095	7.025			6.975			~7.09	5.82	5.035					5.17	<5.02	~7.11	<5
14	8.21	8.25	8.02	7.38	6.31			6.61			7.03	5.35	<5					5.02	<5	<5	6.8
81	7.99	8.26	8	7.2	6.68			5.66			5.91	5.62	5.68					5.76	5.73	5.9	5.9
80	6.4	6.04	~6.46	<6	<6			5.08			5.09	<5	<5					<5	<5	<5	<5

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 -FGFR 1 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 4 pIC50
25	6.33	6.6	6.55	<6	<6													<5
109	7.79	8.2	7.93	6.6	6.7													<5
110	7.56	7.76	7.67	6.84	6.56													5.04
111	7.58	7.63	8.01	7.15	6.13													<5
112	7.73	7.68	8.13	7.23	6.33													5.07
74	8.14	7.94	8.36	7.57	6.51													<5
113	7.07	7.34	7.47	6.77	<6													<5
114	8.48	8.42	8.25	7.87	6.55													5.04
115	7.8	7.87	8.32	7.42	6.51													4.99
116	8.14	7.97	8.49	7.75	6.87													<5
117	7.69	7.65	7.93	7.06	6.04													<5
51	8.43	8.05	7.96	7.16	6.51													5.27
119	6.29	<6	6.43	<6	<6													<5
120	8.05	7.82	8.4	7.7	6.58													<5
121	8.93	8.43	8.23	8.1	7.31													-5.34

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 - FGFR 1 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 4 pIC50		
122	7.08	7.33	7.43	6.5	<6													<5	-5.1	
48	8.61	8.39	8.48	7.81	6.96														5.38	6.5
11	8.09	7.85	8.35	7.38	6.57														<5	5.9
9	8	7.77	8.33	7.28	6.53														<5	5.8
123	7.73	7.59	7.84	6.61	6.24														<5	5.2
12	8.67	8.61	8.35	7.69	7.02														5.14	6.8
124	8.16	7.84	8.47	7.48	6.99														<5	6.1
10	8.56	8.23	7.99	7.63	6.53														-5.01	6.6
33	7.9	7.64	7.72	6.94	6.24														<5	5.2
125	7.46	6.51	7.09	6.76	<6														<5	<5
126	7.71	7.48	7.75	6.93	6.18														<5	5.1
127	6.59	6.44	6.48	6.04	<6														<5	<5
6	8.36	7.92	8.16	7.61	6.97														<5	5.6
3	8.11	7.71	8	7.41	6.9														5.07	6.4
128	6.74	6.87	7.47	<6	<6														<5	<5

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 FGFR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 FGFR 3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	
66	8.51	8.39	8.68	7.88	7.12													
8	9.34	8.58	8.63	8.46	7.7													
5	8.16	7.82	8.02	7.57	6.9													
129	7.71	7.43	7.28	7.06	6.44													
79	8.92	8.58	8.73	8.07	7.65													
44	7.76	7.96	7.95	7.29	6.52													
130	7.76	8.08	7.95	6.82	6.26													
131	8.68	8.33	8.23	7.67	6.7													
43	7.8	7.88	8.42	7.34	6.61													
132	8.36	8.06	7.73	6.93	6.51													
133	6.96	6.94	7.3	<6	<6													
134	7.55	7.34	7.68	7.21	6.19													
135	8.7	8.21	8.61	7.54	6.77													
136	7.62	7.59	7.99	7.01	6.11													
137	8.43	8.08	8.07	7.37	6.56													

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 - FGFR 1 (MIN IL3)	BAF3 - FGFR 1 (PLU S IL3)	BAF3 - FGFR 3 (MIN IL3)	BAF3 - FGFR 3 (PLU S IL3)	BAF3 -KDR (MIN IL3)	BAF3 -KDR (PLU S IL3)	BAF3 -FLT3 (MIN IL3)	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3)	BAF3 -FLT3 (MIN IL3)	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3)	BAF3 -FLT3 (MIN IL3)	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3)	BAF3 -FGFR 4
138	7.64	-7.5	7.79	6.75	6.12	<5	384 pocillos pIC50	5.04	<5	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	96 pocillos pIC50	<5	<5	<5	<5	5.1
139	7.5	7.4	7.94	7.01	6.16	5.35	384 pocillos pIC50	5.72	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
141	7.32	7.3	7.71	6.74	<6	5.4	384 pocillos pIC50	-5.36	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.2
142	7.9	7.6	8.13	7.19	6.46	5.64	384 pocillos pIC50	5.85	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.6
143	8.98	8.47	8.6	8.02	7.28	6.56	384 pocillos pIC50	6.4	-5.22	5.33	5.11			-5.25	5.18			6.9
144	7.13	-7.07	7.25	6.33	<6	<5	384 pocillos pIC50	5.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
145	6.94	6.78	7.01	6.06	<6	<5	384 pocillos pIC50	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5.35
26	6.95	6.86	7	6.32	<6	5.13	384 pocillos pIC50	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-5.1
146	8.7	8.09	7.91	7.31	6.57	6.46	384 pocillos pIC50	6.41	5.25	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	6.3
84	7.35	7.04	7.39	6.21	<6	5.05	384 pocillos pIC50	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
148	7.44	7.23	7.21	6.22	<6	<5	384 pocillos pIC50	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
149	7.22	6.99	7.45	6.78	<6	5.32	384 pocillos pIC50	5.32	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.6
150	7.04	7.15	7.31	6.65	6.15	5.16	384 pocillos pIC50	5.11	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-5.0
151	6.55	6.29	6.7	6.05	<6	5.52	384 pocillos pIC50	5.11	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
67	8.48	8.2	7.78	6.7	6.35	6.23	384 pocillos pIC50	5.83	<5	5	<5	<5	<5	5	<5	<5	<5	6.2

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 - FGFR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 1 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FGFR 4 pIC50
38	7.82	7.59	7.98	7.03	6.15													
156	7.34	7.02	7.62	7.02	6.39													
158	6.4	6.18	6.27	<6	<6													
159	7.5	7.18	6.81	6.31	<6													
160	7.37	7.24	7.04	6.51	<6													
161	8.23	7.85	7.35	6.48	6.21													
59	8.44	8.39	8.04	7.19	7.34													
19	8.41	7.97	8.71	7.75	6.77													
163	8.13	7.8	8.1	6.92	6.45													
35	7.92	7.58	8	7.17	6.64													
165	8.41	7.9	8.31	7.54	6.89													
166	9.29	8.44	9.08	8.14	7.63													
167	8.78	8.11	7.96	7.5	6.6													
168	9.02	8.43	8.49	8.08	7.2													
169	8.06	7.8	8.19	7.27	6.9													

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 - FGFR 1 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 1 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 - FGFR 3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -KDR (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (MIN S IL3) pocillos pIC50	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3) pocillos pIC50
68	7.59	7.47	7.47	6.55	6.64												
170	9.09	8.4	8.21	7.54	6.87			6.16								5.47	5.3
77	8.65	8.04	7.92	7.28	6.29			7.12									
29	7.26	6.94	7.41	6.63	<6			5.5									
171	6.22	6.14	6.3	6.06	<6			<5									
172	6.97	6.84	7.06	6.38	<6			5.36								5.19	<5
173	7.53	7.49	7.99	7	6.32			6.08									
178	8.29	7.91	8.54	7.25	<6			6.29									
179	6.69	6.37	6.42	<6	7.11			5.19									
180	6.64	6.52	6.58	6.01	6.72			5.28									
181	6.53	6.31	6.3	<6	<6			5.16									
182	7.71	7.58	6.9	6.22	6.95			5.64									
183	6.81	7.09	6.79	6.37	<6			7.1								5.04	<5
184	6.85	6.81	6.96	6.51	<6			5.27									
46	7.9	7.92	8.14	7.32	6.53			6.65									

Co No	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR 3 pIC50	FGFR 4 pIC50	KDR	BAF3 - FGFR 1 (MIN IL3)	BAF3 - FGFR 1 (PLU S IL3)	BAF3 - FGFR 3 (MIN IL3)	BAF3 - FGFR 3 (PLU S IL3)	BAF3 - FGFR 3 (MIN IL3)	BAF3 - FGFR 3 (PLU S IL3)	BAF3 -KDR (MIN IL3)	BAF3 -KDR (PLU S IL3)	BAF3 -KDR (MIN IL3)	BAF3 -KDR (PLU S IL3)	BAF3 -FLT3 (MIN IL3)	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3)	BAF3 -FLT3 (MIN IL3)	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3)	BAF3 -FLT3 (MIN IL3)	BAF3 -FLT3 (PLU S IL3)	pIC50
47	7.67	7.76	7.65	6.94	6.47																	
53	8.48	8.11	9.11	7.75	6.44																	
54	7.9	7.7	8.15	7.14	6.1																	
185	6.5	6.67	6.96	<6	<6																	
45	6.45	6.21	6.38	<6	<6																	
52	7.06	7.04	7.54	6.39	<6																	
76	7.93	7.7	8.24	6.97	6.41																	
75	6.96	6.8	6.85	6.02	<6																	
2	7.08	7.46	7.25	6.71	<6																	
49	6.5	6.4	6.9	5.8	5.4																	
189	8.55	8.64	8.21	8.14	6.9																	
188	8.00	8.13	7.75	7.15	6.6																	
186	7.35	7.44	7.79	6.9	6.06																	

Ensayos biológicos B

Ensayos de actividad inhibidora de la quinasa *in vitro* de FGFR3, VEGFR2 y PDGFR

5 Enzimas (de Upstate), preparadas a una concentración final 2x, se incubaron con los compuestos de prueba, sustrato biotinilado de Flt3 (biotina-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) y ATP en el tampón de ensayo apropiado (Tabla 1). La reacción se dejó que procediera por 3 horas (FGFR3), 1 hora (VEGFR2, PDGFR-beta) a temperatura ambiente en un agitador de placas a 700 rpm antes de detenerla con 35 mM EDTA, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) o 55 mM EDTA, pH 8 (PDGFR-beta). mezcla de detección 5x (50mM HEPES pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PY20) (PerkinElmer) 74 nM SA-XL665 (Cisbio) para FGFR3, 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PY20), 187.5 nM SA-XL665 para VEGFR2 y 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PT66) (PerkinElmer), 375 nM SA-XL665 (Cisbio) para PDGFR-beta) se añadió después cada pocillo y la placa se selló y se incubó a temperatura ambiente por una hora en un agitador de placas a 700 rpm. La placa se leyó después en un lector de placas Packard Fusion o en un BMG Pherastar en modo TRF.

Tabla 1: Condiciones finales de ensayo para los ensayos de FGFR3, VEGFR2 y PDGFR-beta

Enzima	1 x Tampón de ensayo	Flt3 concentración del sustrato	ATP concentración
FGFR3	A	0.125 μ M	8 μ M
VEGFR2	B	0.5 μ M	0.5 μ M
PDGFR-beta	C	1 μ M	70 μ M

Tampones de ensayo para la quinasa fueron:
 A: 50 mM HEPES pH 7.5, 6 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.01 % TritonX-100
 B: 50 mM HEPES pH 7.5, 6 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.01 % TritonX-100, 0.1 mM Ortovanadato de sodio
 C: 20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MnCl₂, 0.01% Triton X-100, 1 mM DTT, 0.1 mM Ortovanadato de sodio

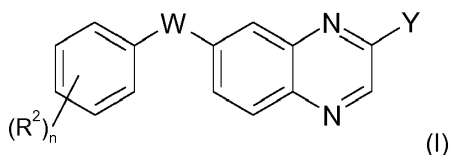
Los datos de FGFR3 y VEGFR2 para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A3.

Ensayos de proliferación celular Ba/F3-TEL-FGFR3 & Ba/F3 (WT)

40 Células Ba/F3-TEL-FGFR3 establemente transfectadas se colocaron en placas negras de cultivo de tejidos de 96 pocillos con fondos claros en medio RPMI que contiene 10% FBS y 0.25 mg/ml G418 a una densidad de 5×10^3 células/pocillo (200 μ l por pocillo). Las células parentales Ba/F3 silvestres (DSMZ no.: ACC 300) se colocaron en placas negras de cultivo de tejidos de 96 pocillos con fondos claros en medio RPMI que contiene 10% FBS y 2 ng/ml IL-3 de ratón (R&D Systems) a una densidad de 2.5×10^3 células/pocillo (200 μ l por pocillo). Las placas se colocaron en una incubadora toda la noche antes de agregar los compuestos al día siguiente. Se hicieron diluciones de compuestos en DMSO comenzando a 10 mM y se diluyeron en los pocillos para dar una concentración final de DMSO de 0.1% en el ensayo. Los compuestos se dejaron en las células por 72 horas antes de retirar las placas de la incubadora y 20 μ l de Alamar Blue™ (Biosource) se añadió a cada pocillo. Se colocaron placas en la incubadora por 4-6 horas antes de leer las placas a 535 nm (excitación) / 590 nm (emisión) en un lector de placa Fusion (Packard). Cuando la inhibición es alta puede determinarse un IC₅₀.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



que incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde W es $-N(R^3)-$ o $-C(R^{3a}R^{3b})-$;

cada R^2 es independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxio C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alcoxi, halo C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alcoxi, hidroxihalo C_{1-4} alquilo, hidroxihalo C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} aloxio C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo en donde cada C_{1-4} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihalo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, R^{13} , C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , C_{1-4} alquilo sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alcoxi sustituido con R^{13} , C_{1-4} alcoxi sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-NR^7R^8$, C_{1-4} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, C_{1-4} alcoxi sustituido con $-NR^7R^8$, C_{1-4} alcoxi sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden ser tomados juntos para formar un radical de fórmula:

$-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

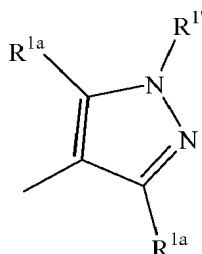
$-X-CH=CH-$; o

$-X-CH=N-$; en donde R^{17} representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

Y representa $-CR^{18}=N-OR^{19}$ o $-E-D$;

E representa un enlace, $-(CR^{22}R^{23})_n-$, C_{2-4} alquenoildiilo opcionalmente sustituido con R^{22} , C_{2-4} alquinoildiilo opcionalmente sustituido con R^{22} , $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-O-$, $-S(O)_m-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-S(O)_m-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ o $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$;

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo puede ser cada uno opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^1 ; siempre que cuando Y representa $-E-D$, y E representa un enlace, entonces D no representa



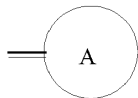
en donde R^1 representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, hidroxio C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, hidroxihalo C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-4} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo en donde cada C_{1-6} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^4R^5$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_2$ halo C_{1-6} alquilo, $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2$ halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2$ halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, R^6 , C_{1-6} alquilo sustituido con R^6 , C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxio C_{1-6} alquilo sustituido con R^6 , C_{1-6} alquilo sustituido con $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o C_{1-6} alquilo sustituido con $-P(=O)(OC_{1-6}alquil)_2$; y cada R^{1a} es independientemente seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo sustituido con amino o mono- o di(C_{1-4} alquil)amino o $-NH(C_{3-8}cicloalquil)$, ciano C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor;

R^1 representa hidrógeno, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-C(=O)-O-$ C_{1-6} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, hidroxio C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, hidroxihalo C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-4} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo en donde cada C_{1-6} alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-NR^4R^5$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-O-C(=O)-$ C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^4R^5$, $-C(=O)-NR^4R^5$, $-C(=O)-C_{1-6}alquil-NR^4R^5$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}alquil$, $-S(=O)_2$ halo $C_{1-6}alquil$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}alquil$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-S(=O)_2$ halo $C_{1-6}alquil$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}alquil$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-NH-S(=O)_2$ halo $C_{1-6}alquil$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , $C_{1-6}alquil$ sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxio $C_{1-6}alquil$ sustituido con R^6 , $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o $C_{1-6}alquil$ sustituido con $-P(=O)(OC_{1-6}alquil)_2$;

R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinilo, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₂₋₆alquenoilo, hidroxilC₂₋₆alquinilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-O-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₂₋₆alquinilo sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, C₂₋₆alquenoilo sustituido con R⁹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquenoilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquinilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquil)₂;

R^{3b} representa hidrógeno o hidroxilo; siempre que si R^{3a} representa -NR¹⁰R¹¹, después R^{3b} representa hidrógeno;

o
R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O, para formar =NR¹⁰, para formar ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar =CH-C₀₋₄alquilo sustituido con R^{3c}, o para formar



en donde el anillo A es un heterociclo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heteroátomo no está posicionado en la posición alfa del doble enlace, en donde el anillo A es opcionalmente sustituido con ciano, C₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo, H₂N-C₁₋₄alquilo, (C₁₋₄alquil)NH-C₁₋₄alquilo, (C₁₋₄alquil)₂N-C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquil)NH-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄alquilo), -C(=O)-N(C₁₋₄alquil)₂;

R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-C₁₋₆alquilo o -CH(OH)-C₁₋₆alquilo;

R³ representa hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinilo, haloC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, hidroxilC₂₋₆alquenoilo, hidroxilC₂₋₆alquinilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-O-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil-C(=O)-, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₂₋₆alquinilo sustituido con C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo y R⁹, C₂₋₆alquenoilo sustituido con R⁹, C₂₋₆alquinilo sustituido con R⁹, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquenoilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alquinilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con hidroxilo and -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -C₁₋₆alquil-C(R¹²)=N-O-R¹², C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alquilo sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OH)₂ o C₁₋₆alquilo sustituido con -P(=O)(OC₁₋₆alquil)₂;

R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-O-C₁₋₆alquilo, -C(=O)-R¹³, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ o C₁₋₆alquilo sustituido con R¹³;

R⁶ representa C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquenoilo, fenilo, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquenoilo, fenilo, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente siendo sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de ciano, C₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, hidroxilo, carboxilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, halógeno, haloC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo o C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R⁷ y R⁸ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo;

R⁹ representa C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalqueno, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalqueno, fenilo, naftilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente de =O, C₁₋₄alquilo, hidroxilo, carboxilo, hidroxilC₁₋₄alquilo, ciano, cianoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquil-O-C(=O)-, C₁₋₄alquilo sustituido con C₁₋₄alquil-O-C(=O)-, C₁₋₄alquil-C(=O)-, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo en donde cada C₁₋₄alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloC₁₋₄alquilo, hidroxihaloC₁₋₄alquilo, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alcoxi, -S(=O)₂-C₁₋₄alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₄alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alquilo sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, feniloC₁₋₆alquilo en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con R¹⁶, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con R¹⁶;

o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ están unidos al mismo átomo, pueden ser tomados juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente hidrógeno, carboxilo, C₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, haloC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo en donde cada C₁₋₆alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-C₁₋₆alquilo, -C(=O)-hidroxilC₁₋₆alquilo, -C(=O)-haloC₁₋₆alquilo, -C(=O)-hidroxihaloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con carboxilo, o C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R¹² representa hidrógeno o C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₄alcoxi;

R¹³ representa C₃₋₈cicloalquilo o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho C₃₋₈cicloalquilo o heterociclilo monocíclico es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, =O, ciano, -C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa independientemente hidrógeno, o haloC₁₋₄alquilo, o C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, amino o mono- o di-(C₁₋₄alquil)amino;

R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁸ representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con C₃₋₈cicloalquilo;

R¹⁹ representa hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₃₋₈cicloalquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con -O-R²⁰; -(CH₂)_r-CN; -(CH₂)_r-CONR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_r-NR²⁰COR²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰-(CH₂)_s-SO₂-R²¹; -(CH₂)_{r1}-NH-SO₂-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰CO₂R²¹; -(CH₂)_r-SO₂NR²⁰R²¹; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho heterociclo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, ciano o amino; en donde dicho C₁₋₆alquilo y C₃₋₈cicloalquilo, puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R²⁰

R²⁰ y R²¹ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, -(CH₂)_n-O-C₁₋₆alquilo, o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno R²⁰ y R²¹ pueden tomarse juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R²² y R²³ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆alquilo, o hidroxilC₁₋₆alquilo;

m representa independientemente un número entero igual a 0, 1 o 2;

n representa independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

s representa independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

r independientemente representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

r1 independientemente representa un número entero igual a 2, 3 o 4;

siempre que cuando R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar =O, n=0, Y representa -E-D, y E representa un enlace, entonces D no representa fenilo no sustituido;

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

60 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y representa -CR¹⁸=N-OR¹⁹.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y es -E-D.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde E representa:

65

(i) un enlace, $C_{2,4}$ alqueniilo, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ o $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$; o
(ii) un enlace; o
(iii) $C_{2,4}$ alqueniilo, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ o $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$.

5

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde D es

(i) pirazolilo opcionalmente sustituido; o

10

(ii) piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos; en donde los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1.

15

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde W es $-N(R^3)-$.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde W es $-C(R^{38}R^{3b})-$.

20

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^2 es independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1,4}$ alquilo, $C_{2,4}$ alqueniilo, $C_{1,4}$ alcoxi, hidroxi $C_{1,4}$ alquilo, hidroxi $C_{1,4}$ alcoxi, halo $C_{1,4}$ alcoxi, $C_{1,4}$ alcoxi $C_{1,4}$ alquilo, R^{13} , $C_{1,4}$ alcoxi sustituido con R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, $C_{1,4}$ alquilo sustituido con NR^7R^8 , $C_{1,4}$ alcoxi sustituido con NR^7R^8 , $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$.

25

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde R^2 representa $C_{1,4}$ alcoxi.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8 o 9 en donde R^3 representa

30

(i) $C_{1,6}$ alquilo, hidroxi $C_{1,6}$ alquilo, hidroxihalo $C_{1,6}$ alquilo, halo $C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-C(=O)-C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alcoxi $C_{1,6}$ alquilo en donde cada $C_{1,6}$ alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con R^9 , $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-C(=O)-O-C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con carboxilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con hidroxilo y R^9 , $-C_{1,6}$ alquil- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-C(=O)-R^9$, $C_{2,6}$ alquinilo sustituido con R^9 , hidroxi $C_{1,6}$ alcoxi, $C_{2,6}$ alqueniilo, $C_{2,6}$ alquinilo o R^{13} ; o

35

(ii) $C_{2,6}$ alquinilo, halo $C_{1,6}$ alquilo opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-C_{1,6}$ alquilo, hidroxi $C_{1,6}$ alquilo opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-C_{1,6}$ alquilo, hidroxihalo $C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alcoxi $C_{1,6}$ alquilo en donde cada $C_{1,6}$ alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con R^9 , $C_{2,6}$ alquinilo sustituido con R^9 , $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$.

40

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y representa $-CR^{18}=N-OR^{19}$ o $-E-D$; R^{18} y R^{19} representan $C_{1,6}$ alquilo; E representa un enlace, $C_{2,4}$ alqueniilo, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ o $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$; D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidino, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, los anillos están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, $C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alcoxi, $-C(=O)-O-C_{1,6}$ alquilo, hidroxi $C_{1,6}$ alquilo, $-NR^4R^5$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-O-C(=O)-C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-NR^4R^5$, $-C(=O)-NR^4R^5$, $-C(=O)-C_{1,6}$ alquil- NR^4R^5 , R^6 , $C_{1,6}$ alquilo sustituido con R^6 ; W es $-N(R^3)-$; R^2 representa $C_{1,4}$ alcoxi; n es igual a 2; R^3 representa $C_{2,6}$ alquinilo, halo $C_{1,6}$ alquilo opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-C_{1,6}$ alquilo, hidroxi $C_{1,6}$ alquilo, hidroxi $C_{1,6}$ alcoxi $C_{1,6}$ alquilo en donde cada $C_{1,6}$ alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con R^9 , $C_{2,6}$ alquinilo sustituido con R^9 , $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$; R^9 representa $C_{3,6}$ cicloalquilo, un heterociclilo saturado de 3 miembros, un heterociclo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático o saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido; R^{10} y R^{11} representa hidrógeno, $C_{1,6}$ alquilo, halo $C_{1,6}$ alquilo, hidroxi $C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, $C_{1,6}$ alquilo sustituido con carboxilo; R^6 representa un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 6 miembros que está opcionalmente sustituido; R^{14} y R^{15} cada uno representa independientemente hidrógeno o $C_{1,4}$ alquilo; R^{22} y R^{23} cada uno representa independientemente hidrógeno; en donde los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1.

55

60

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 5 14. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para
- (i) su uso en terapia; o
- (ii) su uso en la profilaxis o el tratamiento de un cáncer mediado por una quinasa FGFR; o
- (iii) su uso en la profilaxis o el tratamiento de cáncer; o
- 10 (iv) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma oral de células escamosas; o
- (v) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata; o
- 15 (vi) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de hígado;
- (vii) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es mieloma múltiple; o
- 20 (viii) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es mieloma múltiple positivo de translocación t(4;14); o
- (ix) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga; o
- (x) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga con una translocación cromosómica de FGFR3; o
- 25 (xi) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es cáncer de vejiga con una mutación puntual de FGFR3; o
- (xii) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con un mutante de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4; o
- (xiii) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con un mutante de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3; o
- 30 (xiv) su uso en el tratamiento del cáncer en donde el cáncer es un tumor con sobreexpresión de FGFR1.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticancerígenos.
- 35 16. Un producto que contiene un primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticancerígenos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.