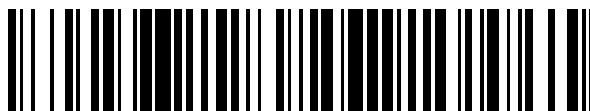


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 138**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2014 PCT/EP2014/058361**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14174021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2014 E 14719024 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2989101**

54 Título: **Derivados de 3-(2-aminopirimidin-4-il)-5-(3-hidroxiopropinil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina como inhibidores de NIK para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

24.04.2013 EP 13165167

26.09.2013 EP 13186116

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

09.07.2020

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**HYND, GEORGE;
PRICE, STEPHEN;
KULAGOWSKI, JANUSZ;
MACLEOD, CALUM;
MANN, SAMUEL EDWARD;
PANCHAL, TERRY AARON;
TISELLI, PATRIZIA y
MONTANA, JOHN GARY**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 773 138 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-(2-aminopirimidin-4-il)-5-(3-hidroxiopropinil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina como inhibidores de NIK para el tratamiento del cáncer

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con agentes farmacéuticos que son útiles para poner en práctica un procedimiento terapéutico y/o profiláctico en un mamífero, y en particular, se relaciona con inhibidores de la quinasa inductora del NF-κB (NIK, que también se conoce como MAP3K14) que son útiles para tratar enfermedades como el cáncer, los trastornos inflamatorios, los trastornos metabólicos, tales como la obesidad o la diabetes, o los trastornos autoinmunes. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como los que se han descrito, con procesos para preparar dichos compuestos y dichas composiciones farmacéuticas y con dichos compuestos o dichas composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades como el cáncer, los trastornos inflamatorios, los trastornos metabólicos, tales como la obesidad o la diabetes, o los trastornos autoinmunes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La presente invención se relaciona con agentes farmacéuticos que son útiles para poner en práctica un procedimiento terapéutico y/o profiláctico en un mamífero, y en particular, se relaciona con inhibidores de la quinasa inductora de NF-κB (NIK, que también se conoce como MAP3K14) que son útiles para tratar enfermedades como el cáncer o los trastornos inflamatorios. El factor nuclear kappa B (NF-κB) es un factor de transcripción que regula la expresión de una variedad de genes que participan en las respuestas inmunes, en la proliferación de las células, en la apoptosis y en la carcinogénesis. La activación de la transcripción que depende del NF-κB es una vía de señalización que se encuentra controlada estrictamente por diversos acontecimientos consecutivos, tales como la fosforilación o la degradación de las proteínas. La NIK es una quinasa de serina y treonina que regula la activación de la vía del NF-κB. En este contexto, cabe aclarar que hay dos vías de señalización donde participa el NF-κB: la canónica y la no canónica. Si bien la NIK participa en las dos vías que se han descrito, se ha demostrado que es indispensable en la vía de señalización no canónica, donde fosforila la proteína IKKα, lo que da como resultado la proteólisis parcial de la proteína p100 y la liberación de la proteína p52, que posteriormente, forma un heterodímero con la proteína RelB, el cual se traslada hasta el núcleo y media en la expresión de los genes. En la vía no canónica, la activación tiene lugar merced a la acción de un grupo de ligandos específicos, entre los que pueden mencionarse los ligandos de la proteína CD40, el factor activador de las células B (BAFF), los ligandos del receptor de la linfotóxina β y el inductor débil de la apoptosis que está relacionado con el TNF (TWEAK), y se ha demostrado que en este proceso la NIK no resulta imprescindible. Debido a que cumple una función fundamental, la expresión de la NIK se encuentra regulada con precisión. Bajo condiciones normales, es decir, en ausencia de estímulos, el nivel de la proteína NIK es muy bajo, lo cual se debe a su interacción con diversos factores que están asociados al receptor del TNF (TRAF), que son ligasas de la ubiquitina y que dan resultado la degradación de la NIK. Se cree que, cuando la vía no canónica es estimulada por los ligandos, los receptores activados pueden competir con los TRAF, lo que puede dar como resultado la disociación de los complejos que forman con la NIK y el incremento en el nivel de la NIK (Thu y Richmond, Cytokine Growth, F. R., 2010, 21, 213-226).

Por medio de diversas investigaciones, se ha demostrado que el bloqueo de la vía de señalización donde participa el NF-κB en las células cancerosas puede dar como resultado la interrupción de su proliferación, su muerte y el incremento de su sensibilidad a la acción de otras terapias para combatir el cáncer. En este contexto, se ha demostrado que la NIK participa en la patogénesis de los tumores malignos hematológicos y de los tumores sólidos.

En presencia de un mieloma múltiple, la vía donde participa el NF-κB se encuentra desregulada debido a una variedad de anomalías genéticas en la vía canónica y en la vía no canónica (Annuziata et al., Cancer Cell, 2007, 12, 115-130; Keats et al., ibid., 2007, 12, 131-144; Demchenko et al., Blood, 2010, 115, 3541-3552). En las muestras que se toman de los pacientes que padecen mielomas, suele observarse una actividad elevada de la NIK. Esto puede deberse a una amplificación a nivel de los cromosomas, a una translocación (que puede dar como resultado la pérdida de los dominios de las proteínas NIK que posibilitan su unión a los TRAF), a una mutación (en los dominios de las proteínas NIK que posibilitan su unión a los TRAF) o a la pérdida de la función de los TRAF. En otras investigaciones, se ha comprobado que la proliferación de diversas líneas de células de mieloma puede depender de la actividad de la NIK: si la actividad de la NIK en estas células se reduce mediante el uso de ARN pequeño en horquilla o de compuestos inhibidores apropiados, puede inducirse una interrupción en la señalización mediada por el NF-κB, y como consecuencia, la muerte de las células (Annuziata, 2007).

De manera similar, se ha demostrado que hay mutaciones en los TRAF e incrementos en el nivel de la NIK en las muestras provenientes de pacientes que padecen linfomas de Hodgkin (HL). También en este caso, la proliferación de las células de estos pacientes puede ser inhibida si la actividad de la NIK se reduce mediante el uso de ARN pequeño en horquilla o de compuestos inhibidores apropiados (Ranuncolo et al., Blood, primera edición de la publicación, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

El nivel de la NIK también puede encontrarse incrementado en las células T de los pacientes adultos que padecen leucemia (ATL), y en este contexto, se ha determinado que es posible disminuir el crecimiento de las células cancerosas in vivo mediante el uso de ARN pequeño en horquilla (Saitoh et al., *Blood*, 2008, 111, 5118-5129).

5 Por otro lado, se ha demostrado que, mediante el uso de una oncoproteína de fusión compuesta por API2 y MALT1, que fue generada por medio de una translocación t(11;18)(q21;q21) recurrente, en el contexto de un linfoma en tejido linfático asociado a una mucosa (MALT), fue posible inducir la escisión proteolítica de la quinasa inductora del NF- κ B (NIK) en la arginina 325. De esta manera, fue posible generar un fragmento proveniente del extremo C de la NIK que todavía presentó actividad de quinasa y que fue resistente a la degradación por parte de los proteosomas (debido a la pérdida de la región con la cual puede tener lugar la unión a los TRAF). La presencia de esta variante truncada de la NIK dio como resultado una señalización constitutiva mediada por el NF- κ B en la vía no canónica, un incremento en la adhesión de las células B y una mayor resistencia a la apoptosis. Sobre la base de lo anterior, puede concluirse que los inhibidores de la NIK podrían ser útiles para tratar los linfomas del tipo MALT refractarios que son positivos para la translocación t(11;18) (Rosebeck et al., *Science*, 2011, 331, 468-472).

15 La NIK se acumula de manera aberrante en las células asociadas a los linfomas difusos grandes que afectan a las células B (DLBCL), a causa de la activación constitutiva del factor activador de las células B (BAFF), que a su vez se debe a una interacción con el ligando autóctono estimulador de los linfocitos B (BLyS). Debido a que la NIK se encuentra presente en un nivel mayor en las líneas de células que están asociadas a los DLBCL humanos y en las muestras que se toman de los pacientes que padecen tumores de este tipo, puede inferirse que la activación constitutiva de la NIK puede ser un mecanismo de señalización fundamental para la proliferación de las células asociadas a los linfomas. Por medio de un análisis basado en un cultivo, se demostró que, mediante el uso de un ARN pequeño en horquilla apropiado para inhibir la expresión de la NIK en células asociadas a los DLBC de los tipos GCB y ABC, fue posible disminuir el crecimiento de las células asociadas a los linfomas in vitro, por lo que puede inferirse que la activación de la vía del NF- κ B inducida por la NIK sería un acontecimiento fundamental para la proliferación de los DLBCL (Pham et al., *Blood*, 2011, 117, 200-210).

25 Según se ha mencionado, la NIK no solamente está relacionada con la proliferación de las células hematológicas, sino que también puede participar en los tumores en el páncreas, ya que se ha determinado que las líneas de células relacionadas son particularmente susceptibles a los tratamientos basados en el uso de ARN de interferencia pequeño dirigido a la NIK (Nishina et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, 388, 96-101). La activación constitutiva del NF- κ B suele estar asociada a la proliferación de las células relacionadas con los cánceres de mama del subtipo basal, en algunos de los cuales puede observarse un nivel elevado de la NIK (Yamamoto et al., *Cancer Sci.*, 2010, 101, 2391-2397). En los melanomas, por medio de un análisis que estuvo basado en la distribución de las microseries en los tejidos, se determinó que la expresión de la NIK es mucho mayor que en el tejido benigno. Más aun, cuando se recurrió al uso de ARN pequeño en horquilla para anular la NIK en líneas de células asociadas a los melanomas en un modelo basado en ratones xenoinjertados, se observó una disminución en la proliferación, un incremento en la apoptosis, una demora en el progreso del ciclo celular y una disminución en el crecimiento de los tumores (Thu et al., *Oncogene*, 2011, 1-13). Hay una gran cantidad de evidencia para fundamentar la hipótesis de que el NF- κ B suele estar activado de manera constitutiva en presencia de un cáncer en las células pulmonares no pequeñas. Cuando se anuló la NIK mediante el uso de ARN de interferencia pequeño, fue posible inducir la apoptosis y afectar la eficiencia del crecimiento dependiente del anclaje de las células asociadas a los NSCLC.

40 En otras investigaciones, se ha demostrado que el NF- κ B controla la expresión de numerosos genes que participan en la inflamación, y que la señalización mediada por el NF- κ B se encuentra activada de manera crónica en diversas enfermedades inflamatorias, tales como la artritis reumática, la enfermedad intestinal inflamatoria o la sepsis. En función de lo anterior, puede concluirse que los agentes farmacéuticos útiles para inhibir la NIK y para disminuir la señalización mediada por el NF- κ B podrían resultar beneficiosos desde el punto terapéutico, particularmente en el contexto del tratamiento de aquellas y aquellos trastornos caracterizados por una señalización excesiva mediada por el NF- κ B.

50 La actividad del NF- κ B desregulada también suele estar asociada a la inflamación y el cáncer en el colon, y se ha demostrado que los ratones que presentan deficiencias a nivel de la proteína NLRP12 son altamente susceptibles a la colitis y al cáncer de colon asociado a ella. En este contexto, se ha comprobado que la proteína NLRP12 opera como un regulador negativo de la vía donde participa el NF- κ B, debido a que puede interactuar con la NIK y con el TRAF3, puede regularlos y puede actuar como un punto de verificación en las vías fundamentales que están relacionadas con la inflamación y con la tumorigénesis asociada a ella (Allen et al., *Immunity*, 2012, 36, 742-754).

55 El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es secretado en respuesta a diversos estímulos inflamatorios en presencia de enfermedades como la artritis reumática o la enfermedad intestinal inflamatoria. En una serie de experimentos que se llevaron a cabo con células epiteliales del colon y con fibroblastos embrionarios de ratones, se determinó que el TNF- α está relacionado con la apoptosis y con la inflamación, ya que puede estimular una cascada inflamatoria a través de la vía de activación del NF- κ B no canónica, lo que a su vez puede dar como resultado un incremento en el nivel de las proteínas RelB y p52 en el núcleo. Se ha comprobado que el TNF- α puede inducir la ubiquitinación de los TRAF, que a su vez pueden interactuar con la NIK para incrementar el nivel de la NIK fosforilada (Bhattacharyya et al., *J Biol. Chem.*, 2011, 285, 39511-39522).

Por otra parte, las respuestas inflamatorias son un componente fundamental de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), donde se ha demostrado que la NIK da como resultado una exacerbación después de una infección con la bacteria Gram negativa no clasificada *Hemophilus influenza* (Shuto et al., PNAS, 2001, 98, 8774-8779). Asimismo, el humo del cigarrillo (CS) contiene numerosas especies reactivas que comprenden oxígeno, nitrógeno, aldehídos y/o quinonas, que son consideradas algunas de las causas más importantes de la patogénesis de las enfermedades inflamatorias crónicas en los pulmones, como es el caso de la propia COPD o el cáncer de pulmón. Se ha observado un mayor nivel de la NIK y de la proteína p-IKK α en la porción periférica del pulmón de los pacientes fumadores y de los pacientes que padecen la COPD. Adicionalmente, se ha comprobado que la NIK endógena es reclutada en los sitios donde se encuentran los genes que están relacionados con la promoción de la inflamación, donde puede inducir modificaciones posteriores a la traducción de las histonas, que a su vez se traducen en modificaciones en el perfil de la expresión, tanto en respuesta al CS como en respuesta al TNF α (Chung et al., 2011). Cuando se empleó ARN en horquilla pequeño en un modelo in vitro de la muerte de las células inducida por el estrés oxidativo (para representar la COPD) para identificar los genes en una biblioteca de ARN de interferencia pequeño que eran útiles para modular la respuesta de las células al estrés, se determinó que el gen que codificaba la NIK era uno que podía resultar particularmente útil para modular la apoptosis de las células epiteliales en presencia de una enfermedad crónica en los pulmones (Wixted et al, Toxicol. In Vitro, 2010, 24, 310-318).

Los pacientes diabéticos pueden presentar otras manifestaciones relacionadas con la inflamación. Una de estas complicaciones abarca las enfermedades cardiovasculares, y en este contexto, se ha comprobado que hay un nivel elevado de las proteínas p-NIK, p-IKK- α/β y p-I κ B- α en la aorta (Bitar et al., Life Sci., 2010, 86, 844-853). De manera similar, se ha demostrado que la NIK regula las respuestas proinflamatorias en las células del epitelio de los túbulos proximales de los riñones a través de mecanismos donde participa el TRAF3. En función de esto, puede concluirse que la activación del NF- κ B a través de la vía no canónica podría estar relacionada con la modulación de la inflamación inducida por la diabetes en el epitelio de los túbulos en los riñones (Zhao et al., Exp. Diabetes Res., 2011, 1-9). En este contexto, también se ha comprobado que la activación del NF- κ B a través de la vía no canónica mediada por la NIK puede ser útil para inducir resistencia a la resistencia a la insulina en los músculos in vitro, por lo que puede concluirse que la NIK podría ser un blanco terapéutico útil para combatir la resistencia a la insulina que está asociada a la inflamación en la obesidad o en la diabetes del tipo 2 (Choudhary et al., Endocrinology, 2011, 152, 3622-3627).

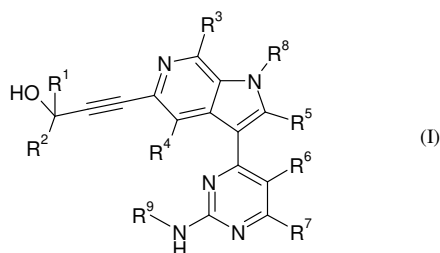
El NF- κ B es un componente importante relacionado con la autoinmunidad y la destrucción de los huesos en la artritis reumática (RA). Los ratones que carecen de una NIK funcional carecen de nodos periféricos y presentan células B y T defectuosas y alteraciones a nivel del activador del receptor del NF- κ B, que participa en la osteoclastogénesis que es estimulada por ligandos específicos. Aya et al. (J. Clin. Invest., 2005, 115, 1848-1854) investigaron la participación de la NIK en modelos de la artritis inflamatoria basados en ratones Nik $^{-/-}$, que se generaron con anticuerpos específicos, neutrófilos intactos y sistemas basados en el complemento en los receptores. Si bien en los ratones Nik $^{-/-}$ se observó una inflamación que fue equivalente a la que se había determinado en los controles Nik $^{+/+}$, también se comprobó que hubo una disminución significativa a nivel de la osteoclastogénesis periarticular y en la erosión de los huesos. Por otro lado, los ratones Nik $^{-/-}$ fueron completamente resistentes a la artritis inducida con colágeno (AIA), donde es imprescindible que haya una presentación de los antígenos intactos y que los linfocitos puedan operar de manera normal, aunque no los nodos linfáticos. Adicionalmente, cuando se transfirieron esplenocitos o células T Nik $^{+/+}$ a ratones Rag2 $^{-/-}$, fue posible tornarlos susceptibles a la AIA, mientras que cuando se transfirieron células Nik $^{-/-}$, no fue posible reproducir este resultado. Los ratones Nik $^{-/-}$ también fueron resistentes a las formas espontáneas y de origen genético de la artritis, que fueron el resultado de la expresión del receptor de las células T KRN y la proteína H-2g7. En este contexto, también se analizaron ratones transgénicos del OC donde se expresaba una NIK que carecía del dominio que posibilitaba la unión al TRAF3 (NT3) para comprobar que la activación constitutiva de la NIK está asociada a un incremento en la osteoclastogénesis y en la reabsorción de los huesos, tanto bajo condiciones normales como en respuesta a estímulos inflamatorios específicos (Yang et al., PLoS One, 2010, 5, 1-9, e15383). Sobre la base de lo anterior, los autores concluyeron que la NIK es importante en los aspectos de la artritis inflamatoria que están relacionados con la inmunidad y con la destrucción de los huesos, por lo que podría ser un blanco terapéutico útil para combatirla.

Por otro lado, se ha propuesto la utilidad terapéutica de la manipulación del nivel de la NIK en las células T: la disminución de la actividad de la NIK en las células T podría dar como resultado una mejora significativa en las respuestas autoinmunes y aloinmunes, tales como las que pueden observarse en el contexto de una GVHD (siglas en inglés referentes a la enfermedad de injerto contra huésped) o en el rechazo de un transplante, sin que se viera afectado el sistema inmune, en contraste con lo que suele observarse cuando se emplean los inhibidores de la activación del NF- κ B que operan a través de la vía canónica.

En WO 2010/042337 se describen nuevos derivados de 6-azaindol aminopirimidinas que pueden inhibir la actividad de la NIK.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

5 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het¹, Het² y fenilo;

-C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het¹; Het²; y fenilo; donde

10 los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

15 Het¹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

20 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; donde

25 Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

o Het³ es 2-oxo-3-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

30 R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;

R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, y Het⁴; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

35 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁵; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

Het⁴ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

40 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; o

R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo; -OC₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;

- 5 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquilo oxo C₁₋₄alquilo; -C₁₋₆alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; -OC₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente Het⁷; -OC₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{6c}R^{6d}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; donde
- 10 R^{6a}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y
R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquilo oxo C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilNR^{6x}R^{6y}; o
R^{6a} y R^{6b}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 15 R^{6x} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R^{6y} es C₁₋₄alquilo; y
Het⁷ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo,
- 20 -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde
R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y
- 25 C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por
(i) flúor,
(ii) -NR^{8a}R^{8b},
(iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},
(iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},
- 30 (v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},
(vi) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},
(vii) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},
(viii) -OR^{8f},
(ix) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},
- 35 (x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},
(xi) -SR^{8e},
(xii) -S(O)₂R^{8d}, y
(xiii) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}; donde
R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;
- 40 C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre
-NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, Het¹⁰ y Het¹¹; y

C₃₋₆cicloalquilo;

5 R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

10 y

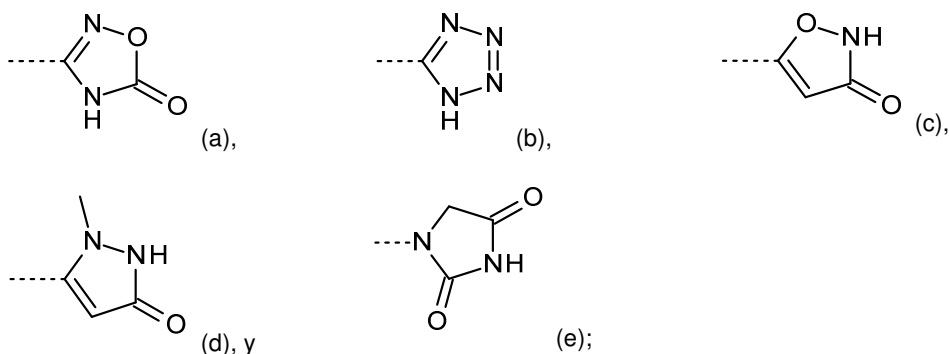
Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

15

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

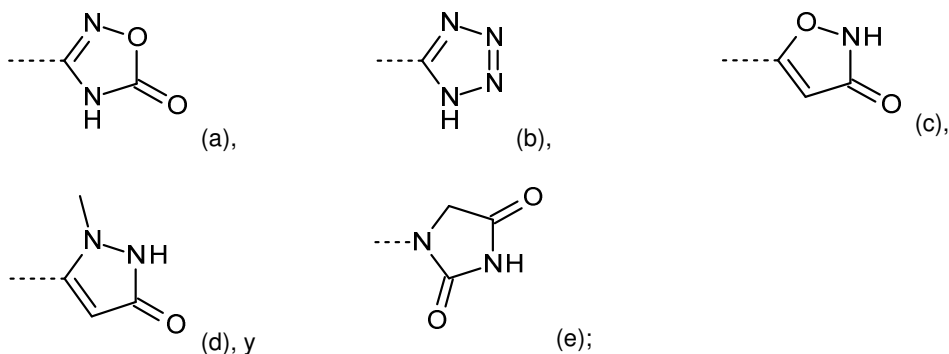
20 o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

o Het⁹ se selecciona del grupo formado por



25 Het¹⁰ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het¹¹ se selecciona del grupo formado por



Het¹² es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 1-azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y -OC₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

5 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para su uso como un medicamento, y con un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o en la prevención de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes y trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

10 En una forma de realización particular, la invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o en la prevención de una forma maligna hematológica o un tumor sólido.

15 En una forma de realización específica, dicha forma maligna hematológica se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma difuso de células B grandes y linfoma de células del manto. En otra forma de realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

20 La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes y trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

25 Aún más, la invención se relaciona con un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, caracterizado porque se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

La invención también se relaciona con un producto que comprende un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento o la prevención de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes y trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

30 Adicionalmente, la divulgación se relaciona con un método de tratamiento o prevención de una enfermedad con proliferación de células en un animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, definido en la presente, o una composición farmacéutica o una combinación definida en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención fueron generados de acuerdo con la reglas de nomenclatura acordadas por IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) utilizando el software comercial MDL Isis AutoNom (versión de producto 2.5). En el caso de las formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma representada de la estructura. Sin embargo, debe quedar claro que la otra forma tautomérica no tautomérica también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

40 El prefijo 'C_{x-y}' (donde x e y son números enteros), según se usa en la presente, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por consiguiente, un grupo C₁₋₆alquilo contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo C₃₋₆cicloalquilo contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un grupo C₁₋₄alcoxi contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y semejantes.

El término 'halo' o 'halógeno', según se usa en la presente, representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

45 El término 'C₁₋₄alquilo', según se usa en la presente como un grupo o como parte de un grupo, representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y semejantes.

50 El término 'C₁₋₆alquilo', según se usa en la presente como un grupo o como parte de un grupo, representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos para C₁₋₄alquilo y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y semejantes.

El término 'C₂₋₆alquilo', según se usa en la presente como un grupo o como parte de un grupo, representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y semejantes.

- El término 'C₁₋₄alcoxi' o 'C₁₋₄alquiloxi', según se usan en la presente como un grupo o una parte de un grupo representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, isopropoxi y semejantes. De manera similar, el término 'C₁₋₆alcoxi' o 'C₁₋₆alquiloxi', según se usa en la presente como un grupo o como parte de un grupo, representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno.
- El término 'C₃₋₆cicloalquilo', según se usa en la presente como un grupo o como parte de un grupo, representa radicales de hidrocarburos cíclicos saturados que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Un "compuesto estable" significa un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento, con un grado de pureza útil como para formar una mezcla de reacción y formularse en un agente terapéutico.
- El término C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, según se usa en la presente como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo C₁₋₆alquilo definido en la presente, en donde se ha reemplazado uno o más átomos de hidrógeno por otro grupo. Por ello el término incluye C₁₋₆alquilo monosustituido y también C₁₋₆alquilo polisustituido. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente, de modo que el C₁₋₆alquilo completa o parcialmente sustituido puede contener uno, dos, tres o más sustituyentes. Los ejemplos de dichos grupos en donde el sustituyente es, por ejemplo, fluoro incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo y semejantes.
- En general, cada vez que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, pretende indicar, a menos que se indique lo contrario o que resulte claro a partir del contexto, que se reemplaza uno o más hidrógenos, en particular entre 1 y 4 hidrógenos, preferiblemente entre 1 y 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que emplea el término "sustituido" por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución resulte en un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico.
- El término opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se usa en C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido, significa que, a menos que se indique de otra manera o que resulte claro a partir del contexto, el grupo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 ó 3, sustituyentes.
- En una forma de realización particular, la expresión "C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁵" está limitada a "C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁵".
- En una forma de realización particular, la expresión "C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹" está limitada a "C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹".
- C(O) o C(=O) representa un grupo carbonilo.
- S(O)₂ representa un grupo sulfonilo.
- Los sustituyentes comprendidos por el término "Het^x", "heterocíclico" o "heteroarilo" se pueden unir al resto de la molécula de la Fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo disponible, según fuera apropiado, si no se especifica de otra manera.
- El especialista comprenderá que el grupo 'C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo', presente por ejemplo en la definición de R^{6b}, está unido al resto de la molécula de la Fórmula (I) por medio del C₂₋₄alquilo: es decir -C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo. De manera similar, el C₂₋₄alquiloNR^{6x}R^{6y}, presente por ejemplo en la definición de R^{6b}, está unido al resto de la molécula de la Fórmula (I) por medio del C₂₋₄alquilo: es decir -C₂₋₄alquiloNR^{6x}R^{6y}.
- Cuando los sustituyentes están representados por la estructura química, "---" representa el enlace por el cual está unido al resto de la molécula de la Fórmula (I).
- Cuando cualquiera variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier fórmula (por ejemplo en la fórmula (I)), cada definición es independiente.
- El término "sujeto" según se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (por ejemplo, un gato, un perro, un primate o un ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de un tratamiento, de observación o de un experimento.
- El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente, significa que la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o médica en un sistema de tejidos, un animal o un

ser humano, que es buscada por un investigador, un veterinario, un médico u otro clínico, y que incluye aliviar o revertir los síntomas de la enfermedad o del trastorno bajo tratamiento.

5 El término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término “tratamiento”, según se usa en la presente, se refiere a todos los procesos en donde puede haber un retardo, una interrupción, un arresto o una detención del progreso de una enfermedad, pero no significa necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

10 La expresión “compuestos de la invención” tal como se utiliza en la presente, se pretende que incluye los compuestos de la Fórmula (I), y sus sales y solvatos.

Según se usa en la presente, cualquier fórmula química donde los enlaces solamente se muestran como líneas sólidas y no como enlaces inclinados sólidos o enlaces inclinados encriptados, o con una configuración particular indicada de otra manera (por ejemplo *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

15 Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, el término “compuesto(s) de la Fórmula (I)” incluye los estereoisómeros del mismo y sus formas tautoméricas.

Las expresiones “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas”, anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente.

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

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

25 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un enlace doble, los sustituyentes se pueden encontrar en la configuración *E* o *Z*.

Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados bivalentes cíclicos pueden presentar una configuración *cis* o *trans*; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes se pueden encontrar en la configuración *cis* o *trans*.

30 Por ello, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

El significado de todos dichos términos, es decir enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de los mismos son conocidos por el especialista.

35 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico está especificada por *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce puede designarse con un símbolo (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se puede designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la cual rotan el plano de la luz polarizada.

40 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir está asociado con menos que un 50%, preferiblemente menos que un 20%, más preferiblemente menos que un 10%, aún más preferiblemente menos que un 5%, en particular menos que un 2% y con mayor preferencia menos que un 1%, de los demás isómeros. Por consiguiente, cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (*S*); cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *Z*; cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *cis*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *trans*.

45 Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende incluir dichas formas, en la medida en que pueden existir, aunque no están explícitamente indicadas en la Fórmula (I) anterior, dentro del alcance de la presente invención.

Por consiguiente, un compuesto individual puede existir en una forma estereoisomérica y tautomérica.

50 La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

- R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;
- R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo;
- 5 -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde
- los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 10 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 15 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;
- R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 20 R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;
- R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, y Het⁴; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde
- 25 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁵; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;
- Het⁴ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 30 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; o
- 35 R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo; -OC₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquiloxiC₁₋₄alquilo; -C₁₋₆alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; -OC₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente Het⁷; -OC₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{6c}R^{6d}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; donde
- 40 R^{6a}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y
- 45 R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilNR^{6x}R^{6y}; o
- R^{6a} y R^{6b}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- R^{6x} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R^{6y} es C₁₋₄alquilo; y

Het⁷ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo,

5 -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y

10 C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

(i) flúor,

(ii) -NR^{8a}R^{8b},

(iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},

(iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},

15 (v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},

(vi) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},

(vii) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},

(viii) -OR^{8f},

(ix) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},

20 (x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(xi) -SR^{8e},

(xii) -S(O)₂R^{8d}, y

(xiii) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}; donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

25 C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre

-NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, Het¹⁰ y Het¹¹; y

30 C₃₋₆cicloalquilo;

R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

35 R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

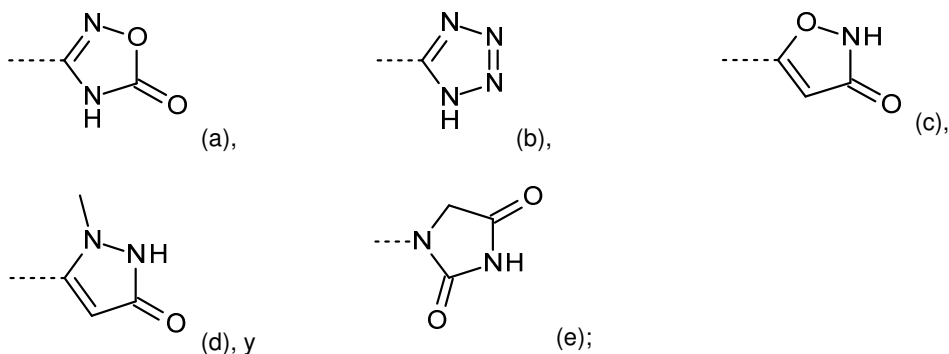
y

40 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

- 5 o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

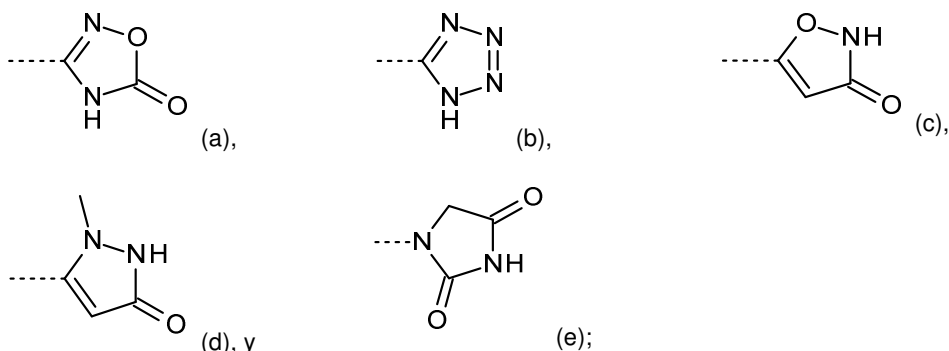
o Het⁹ se selecciona del grupo formado por



Het¹⁰ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

10

Het¹¹ se selecciona del grupo formado por



Het¹² es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 1-azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y -OC₁₋₄alquilo;

- 15 R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

- 20 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo;

-C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde

- 25 los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y

C₁₋₄alquilo;

Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

10 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

15 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

20 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquiloxiC₁₋₄alquilo; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y -OC₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, -OC₁₋₄alquilo, y

-NHC₁₋₄alquilo;

25 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y

C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), (iii), (viii), (ix), (x), y (xii); donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

C₁₋₆alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

30 R^{8d} es C₁₋₆alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

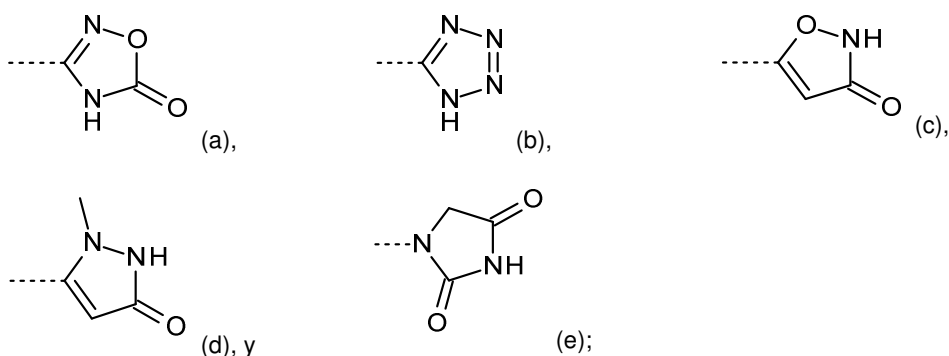
y

35 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

40 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

45 o Het⁹ se selecciona del grupo formado por



Het¹² es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 1-azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y -OC₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

10 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo;

-C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde

15 los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y

C₁₋₄alquilo;

20 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

25 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ es hidrógeno;

30 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

35 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquiloxiC₁₋₄alquilo; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y -OC₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, -OC₁₋₄alquilo, y

-NHC₁₋₄alquilo;

5 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y

C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), (viii), (ix), (x), y (xii); donde

R^{8a}, R^{8b}, y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

C₁₋₆alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

10 R^{8d} es C₁₋₆alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

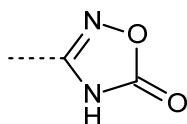
y

15 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

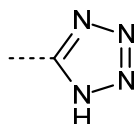
20 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

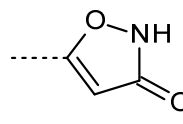
25 o Het⁹ se selecciona del grupo formado por



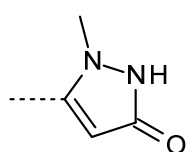
(a),



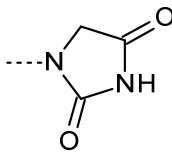
(b),



(c),



(d), y



(e);

Het¹² es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 1-azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y -OC₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

30 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

35 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

-C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

5 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

10 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

15 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y -OC₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, -OC₁₋₄alquilo, y

-NHC₁₋₄alquilo;

20 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y

C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), (viii), (ix), (x), y (xii); donde

R^{8a}, R^{8b}, y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

25 C₁₋₆alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} es C₁₋₆alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

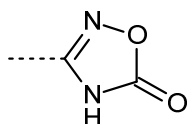
y

30 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

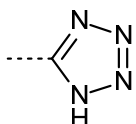
35 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

40 o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

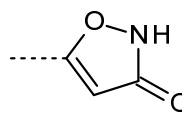
o Het⁹ se selecciona del grupo formado por



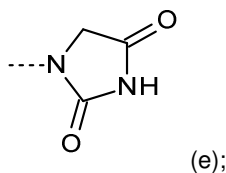
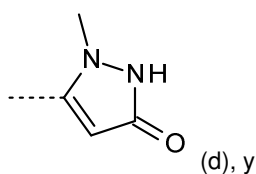
(a),



(b),



(c),



Het¹² es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 1-azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y -OC₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

- 5 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

- 10 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -OC₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het¹; Het²; y fenilo;

R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C₁₋₄alquilo;

- 15 Het¹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y piridinilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; donde

- 20 Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidrofuranilo y azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

o Het³ es 2-oxo-3-pirrolidinilo sustituido con un C₁₋₄alquilo sobre el átomo de nitrógeno;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ es hidrógeno;

- 25 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; y C₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂;

- 30 -C₁₋₆alquiloxiC₁₋₄alquilo; y -O-C₁₋₆alquilo; y -OC₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, y C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₁₋₄alquilo sustituido con un ciano;

- 35 -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (ii), (iii), (viii), (x), (xii); donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

C₁₋₆alquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, y

-OC₁₋₄alquilo;

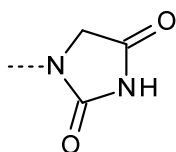
R^{8d} es C₁₋₆alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C₁₋₄alquilo;

5 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;



10 o Het⁹ es ;

Het¹² es 1-piperazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

15 La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

20 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -OC₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het² y fenilo; en particular R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -OC₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

-C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C₁₋₄alquilo;

25 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y piridinilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ es hidrógeno;

30 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; y C₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; y -OC₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

35 R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, y C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₁₋₄alquilo sustituido con un ciano;

-CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (ii), (viii), (x), (xii); donde

40 R^{8a}, R^{8b}, y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

C₁₋₆alquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

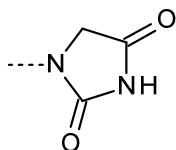
R^{8d} es C₁₋₆alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C₁₋₄alquilo;

5 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

10 o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;



o Het⁹ es ;

Het¹² es 1-piperazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

15 La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

20 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo;

R⁷ es hidrógeno;

25 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo;

30 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

35 R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

5 R⁶ se selecciona del grupo formado por halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo; en particular halógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo;

10 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyente flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

15 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

20 La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por metilo; y metilo sustituido con un sustituyente flúor;

R² se selecciona del grupo formado por metilo y ciclopropilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un ciclopentilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; ciclopropilo; y metilo;

25 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; flúor; cloro; metilo; y metoxi;

R⁷ es hidrógeno;

30 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es CH₃;

Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, ciclopropilo, C₁₋₄alquilo sustituido con 3 sustituyentes flúor, y

35 C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un metilo;

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

40 La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por metilo; y metilo sustituido con un sustituyente flúor;

- R² se selecciona del grupo formado por metilo y ciclopropilo;
- R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; ciclopropilo; y metilo;
- R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- 5 R⁶ se selecciona del grupo formado por flúor; cloro; metilo; y metoxi; en particular R⁶ se selecciona entre flúor y cloro; más en particular R₆ se selecciona entre flúor;
- R⁷ es hidrógeno;
- R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};
- 10 R^{8f} es CH₃;
- Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, ciclopropilo, C₁₋₄alquilo sustituido con 3 sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un ciclopropilo;
- 15 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, tetrahidrofurano, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un metilo;
- R⁹ es hidrógeno;
- y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 20 La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde
- R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;
- R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo;
- 25 C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde
- los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 30 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 35 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;
- R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;
- 40 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, y Het⁴; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde
- R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁵; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;
- 45

- Het⁴ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 5 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; o
- 10 R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH;
- 15 -C₁₋₆alquiloxiC₁₋₄alquilo; -C₁₋₆alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; -OC₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente Het⁷; -OC₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{6c}R^{6d}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; donde
- R^{6a}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y
- R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilNR^{6x}R^{6y}; o
- 20 R^{6a} y R^{6b}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- R^{6x} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R^{6y} es C₁₋₄alquilo; y
- Het⁷ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 25 R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo, -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- 30 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por
- (i) flúor,
- (ii) -NR^{8a}R^{8b},
- (iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},
- (iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},
- 35 (v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},
- (vi) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},
- (vii) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},
- (viii) -OR^{8f},
- (ix) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},
- 40 (x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},
- (xi) -SR^{8e},
- (xii) -S(O)₂R^{8d}, y
- (xiii) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}; donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre

-NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

- 5 R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, Het¹⁰ y Het¹¹; y

C₃₋₆cicloalquilo;

- 10 R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

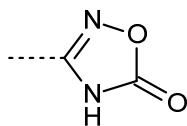
y

- 15 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínulo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

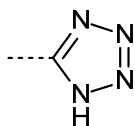
Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínulo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

- 20 Het¹⁰ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínulo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

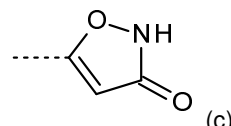
Het¹¹ se selecciona del grupo formado por



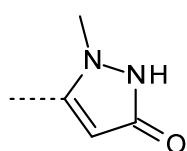
(a),



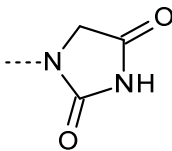
(b),



(c),



(d), y



(e); y

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

- 25 La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

- 30 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het¹, Het² y fenilo;

C₃₋₆cicloalquilo; Het¹; Het²; y fenilo; donde

- 35 los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

- Het¹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 5 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 10 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; donde
- Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 15 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;
- 20 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, y Het⁴; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde
- R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁵; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;
- 25 Het⁴ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 30 R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; o
- R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinitilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- 35 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH;
- C₁₋₆alquilo oxoC₁₋₄alquilo; -C₁₋₆alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; -OC₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente Het⁷; -OC₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{6c}R^{6d}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; donde
- 40 R^{6a}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y
- R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquilo oxoC₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilNR^{6x}R^{6y}; o
- R^{6a} y R^{6b}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidinitilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 45 R^{6x} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R^{6y} es C₁₋₄alquilo; y
- Het⁷ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo,
- 50 -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

(i) flúor,

5 (ii) -NR^{8a}R^{8b},

(iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},

(iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},

(vi) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},

10 (vii) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},

(viii) -OR^{8f},

(ix) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},

(x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(xi) -SR^{8e},

15 (xii) -S(O)₂R^{8d}, y

(xiii) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}; donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre

20 -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, Het¹⁰ y Het¹¹; y

C₃₋₆cicloalquilo;

25 R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

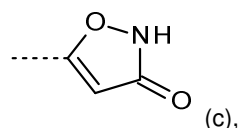
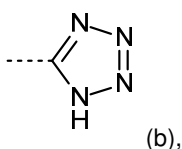
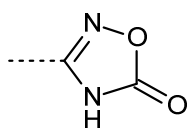
y

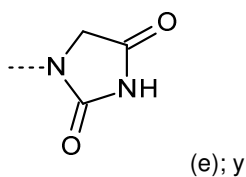
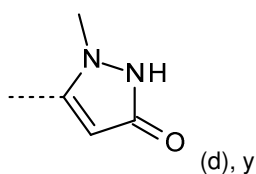
30 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

35 Het¹⁰ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het¹¹ se selecciona del grupo formado por





R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

5 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₃₋₆cicloalquilo; y Het²;

10 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

15 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; en particular C₃₋₆cicloalquilo; donde

Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

20 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;

25 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y Het⁴; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁵; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

30 Het⁴ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

35 R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; o

R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;

40 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH;

-C₁₋₆alquilo-C₁₋₄alquilo; -C₁₋₆alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; -OC₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente Het⁷; -OC₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{6c}R^{6d}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; donde

R^{6a}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y

R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilNR^{6x}R^{6y}; o

5 R^{6a} y R^{6b}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R^{6x} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R^{6y} es C₁₋₄alquilo; y

Het⁷ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

10 R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo, -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

15 (i) flúor,

(ii) -NR^{8a}R^{8b},

(iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},

(iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},

20 (vi) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},

(vii) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},

(viii) -OR^{8f},

(ix) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},

(x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},

25 (xi) -SR^{8e},

(xii) -S(O)₂R^{8d}, y

(xiii) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}; donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

30 C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre

-NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, Het¹⁰ y Het¹¹; y

C₃₋₆cicloalquilo;

35 R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

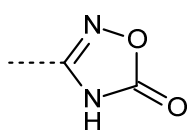
y

Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinito y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

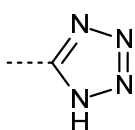
5 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinito y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het¹⁰ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinito y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

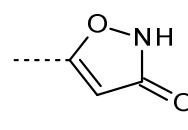
10 Het¹¹ se selecciona del grupo formado por



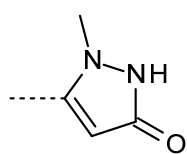
(a),



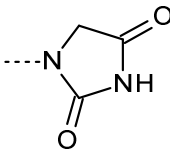
(b),



(c),



(d), y



(e); y

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

15 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₃₋₆cicloalquilo; y Het²; donde

20 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, y isotiazolilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un grupo C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno;

R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno;

25 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; donde

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

30 (i) flúor,

(ii) -NR^{8a}R^{8b},

(iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},

(iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},

(vi) $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

(vii) $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{8d}$,

(viii) $-\text{OR}^{8f}$,

(ix) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

5 (x) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

(xi) $-\text{SR}^{8e}$,

(xii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8d}$, y

(xiii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$; donde

R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

10 C_{1-6} alquilo; y C_{2-6} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre

$-\text{NR}^{8x}\text{R}^{8y}$, $-\text{OH}$, y $-\text{OC}_{1-4}$ alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C_{1-6} alquilo;

R^{8e} se selecciona del grupo formado por C_{1-6} alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

15 y

Het^9 es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alquilo; y

R^9 es hidrógeno;

20 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

25 R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C_{1-4} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, Het^1 , Het^2 y fenilo;

C_{3-6} cicloalquilo; Het^1 ; Het^2 ; y fenilo; donde

30 el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor y C_{1-4} alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

Het^1 es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alquilo;

35 Het^2 es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor y C_{1-4} alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

40 o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C_{3-6} cicloalquilo o un grupo Het^3 ; donde

Het^3 es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alquilo;

- R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;
- 5 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde
- R^{5c} se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R^{5d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo; y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;
- 10 o R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- 15 -C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo; -C₁₋₄alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₄alquilo; y -OC₂₋₄alquilo sustituido con un -OH o -OC₁₋₄alquilo; donde
- R^{6a} se selecciona entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y
- R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo;
- R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo,
- 20 -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por
- (ii) -NR^{8a}R^{8b},
- 25 (viii) -OR^{8f}, y
- (x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b}; donde
- R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- y
- 30 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 35 R⁹ es hidrógeno;
- y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde
- 40 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₄alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo;
- C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde

el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

- 5 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 10 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;
- R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;
- 15 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde
- R^{5c} se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R^{5d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo; y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;
- 20 o R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- 25 -C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo; -C₁₋₄alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₄alquilo; y -OC₂₋₄alquilo sustituido con un -OH o -OC₁₋₄alquilo; donde
- R^{6a} se selecciona entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y
- R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo;
- R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo,
- 30 -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por
- (ii) -NR^{8a}R^{8b},
- 35 (viii) -OR^{8f}, y
- (x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b}; donde
- R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- y
- 40 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 45

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

- 5 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₃₋₆cicloalquilo; y Het²; donde
- el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 10 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- 15 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; en particular C₃₋₆cicloalquilo; donde
- Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;
- 20 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;
- 25 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde
- R^{5c} se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R^{5d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo; y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;
- 30 o R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;
- 35 -C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo; -C₁₋₄alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₄alquilo; y -OC₂₋₄alquilo sustituido con un -OH o -OC₁₋₄alquilo; donde
- R^{6a} se selecciona entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y
- R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo;
- 40 R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo, -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por
- 45 (ii) -NR^{8a}R^{8b},

(viii) -OR^{8f}, y

(x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b}; donde

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y

C₁₋₄alquilo;

5 y

Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

10 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

15 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;

20 -C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo; -C₁₋₄alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₄alquilo; y -OC₂₋₄alquilo sustituido con un -OH o -OC₁₋₄alquilo; donde

R^{6a} se selecciona entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y

R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo; y

R⁷ es hidrógeno; o

R⁶ es hidrógeno; y

25 R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo,

-NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

30 En una realización adicional, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, y Het²; donde

Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, pirazolilo, y imidazolilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un grupo C₃₋₆cicloalquilo;

35 R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R⁷ es hidrógeno;

40 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₄alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de

- (ii) -NR^{8a}R^{8b}, y
 (viii) -OR^{8f}; donde
 R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- 5 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo; y
 R⁹ es hidrógeno;
 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 10 En una realización adicional, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde
 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, y Het²; donde
 Het² es tiazolilo;
- 15 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un grupo C₃₋₆cicloalquilo;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y halógeno;
- 20 R⁷ es hidrógeno;
 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₄alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de
 (ii) -NR^{8a}R^{8b}, y
 (viii) -OR^{8f}; donde
- 25 R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo; y
 R⁹ es hidrógeno;
 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 30 En una realización adicional, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde
 R¹ es C₁₋₄alquilo;
 R² es C₁₋₄alquilo;
 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un grupo C₃₋₆cicloalquilo;
- 35 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y halógeno; en particular hidrógeno y cloro; más en particular cloro;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₂₋₄alquilo sustituido con un sustituyente -OR^{8f}; donde

R^{8f} se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

5 R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Otra realización de la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

10 a) R¹ se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

en particular R¹ se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

15 R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

b) R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

c) R⁴ es hidrógeno;

d) R⁵ es hidrógeno;

20 e) R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo; en particular R⁶ se selecciona del grupo formado por halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo; más en particular R⁶ es halógeno; aún más en particular R⁶ es flúor;

f) R⁷ es hidrógeno;

g) R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁸; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

25 h) R^{8f} es C₁₋₄alquilo;

i) Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo,

30 C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

j) Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolino, piperidino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

k) R⁹ es hidrógeno.

35 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno, metilo y tiazolilo.

40 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁹ es hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo y tiazolilo; en particular metilo y tiazolilo; más en particular tiazolilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R² es metilo.

5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₃₋₆cicloalquilo y Het².

10 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor.

15 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ es C₁₋₄alquilo; R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo y Het².

20 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ es C₁₋₄alquilo; R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo y Het²; o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ es C₁₋₄alquilo; R² es C₁₋₄alquilo; o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

25 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

30 R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₃₋₆cicloalquilo y Het²;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ es

35 C₁₋₄alquilo; R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo y Het²; o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

40 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno.

45 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het² es tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y

Het⁹ se selecciona del grupo formado por morfolinilo, tetrahidrofurano y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

50 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

Het² es tiazolilo; y

Het⁹ se selecciona del grupo formado por morfolinilo, tetrahidrofurano y oxetano.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

- 5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ es hidrógeno, halógeno o C₁₋₄alquilo; en particular hidrógeno o halógeno; más en particular hidrógeno o cloro.

- 10 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ es hidrógeno, halógeno, C₁₋₄alquilo o -OC₁₋₆alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

- 15 R¹ es C₁₋₄alquilo; en particular metilo;

R² es C₁₋₄alquilo; en particular metilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

- 20 R⁶ es hidrógeno o halógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

- 25

R¹ es C₁₋₄alquilo; en particular metilo;

R² es C₁₋₄alquilo; en particular metilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

R³ es hidrógeno;

- 30 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno o halógeno; en particular hidrógeno o cloro;

R⁷ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno.

- 35 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ es cloro.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

- 40

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo;

- 45 R² es C₁₋₄alquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R⁶ es cloro.

5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo;

R² es C₁₋₄alquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

10 R⁶ es cloro, fluoro, metilo o metoxi; en particular R⁶ es cloro, flúor o metilo; más en particular R⁶ es cloro o flúor; aún más en particular R⁶ es flúor.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo;

15 R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R⁶ es cloro, fluoro, metilo o metoxi; en particular R⁶ es cloro, flúor o metilo; más en particular R⁶ es cloro o flúor; aún más en particular R⁶ es flúor.

20 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

25 R⁶ es cloro, fluoro, metilo o metoxi; en particular R⁶ es cloro, flúor o metilo; más en particular R⁶ es cloro o flúor; aún más en particular R⁶ es flúor.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo; en particular R¹ es metilo;

30 R² es C₃₋₆cicloalquilo; en particular R² es ciclopropilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R⁶ es cloro, fluoro, metilo o metoxi; en particular R⁶ es cloro, flúor o metilo; más en particular R⁶ es cloro o flúor; aún más en particular R⁶ es flúor.

35 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo; en particular R¹ es metilo;

R² es C₃₋₆cicloalquilo; en particular R² es ciclopropilo;

40 R⁶ es cloro, fluoro, metilo o metoxi; en particular R⁶ es cloro, flúor o metilo; más en particular R⁶ es cloro o flúor; aún más en particular R⁶ es flúor.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ no es hidrógeno.

- 5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ y R² son distintos de hidrógeno.

- 10 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ y R² no son tomados juntos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R¹ y R² son tomados juntos.

- 15 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde cuando R¹ y R² se toman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

- 20 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo.

- 25 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ se selecciona del grupo formado por halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ se selecciona del grupo formado por halógeno; y C₁₋₆alquilo; en particular R⁶ es halógeno.

- 30 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ es cloro, fluoro, metilo o metoxi; en particular R⁶ es cloro, flúor o metilo; más en particular R⁶ es cloro o flúor; aún más en particular R⁶ es flúor.

- 35 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁶ es cloro, fluoro, metilo o metoxi; y donde R⁹ es hidrógeno.

- 40 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R^{8f} es C₁₋₆alquilo; en particular C₁₋₄alquilo; más en particular metilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

- 45 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d};

y C₃₋₆cicloalquilo;

- 50 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁸ no es -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; -C(=O)-Het¹²; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b}; en particular R⁸ no es -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b}.

5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

10 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

15 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), (viii), (ix), y (xii); en particular R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), y (viii); más en particular R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f}.

20

25 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

30 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁶ no es hidrógeno; en particular R⁶ es halógeno.

35 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

40 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁸ no es -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b};

45 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo; en particular Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

5 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

10 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁸ no es -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; -C(=O)-Het¹²; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b};

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

15 o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo; en particular Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

20

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

25 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁶ no es hidrógeno;

30 R⁸ no es -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; -C(=O)-Het¹²; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b};

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

35 o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo; en particular Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

40 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

45 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ no es -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; -C(=O)-Het¹²; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b};

5 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo,

C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo,

C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

10 o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo; en particular Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo; R⁹ es hidrógeno.

15 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

20 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d};

y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

25 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

30 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; y C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R⁶ se selecciona del grupo formado por halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo;

R⁹ es hidrógeno.

35 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo.

40 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ no es -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y

C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b}.

45 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ no es -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; -C(=O)-Het¹²; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -C(=O)NR^{8a}R^{8b}.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo.

5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo; R⁹ es hidrógeno.

10 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo; R⁹ es hidrógeno; R⁶ no es hidrógeno.

15 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo.

20 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo; R⁹ es hidrógeno; R⁶ no es hidrógeno.

25 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

(ii) -NR^{8a}R^{8b},

(viii) -OR^{8f}.

30 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

35 (ii) -NR^{8a}R^{8b},

(viii) -OR^{8f}.

40 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

(ii) -NR^{8a}R^{8b},

(viii) -OR^{8f},

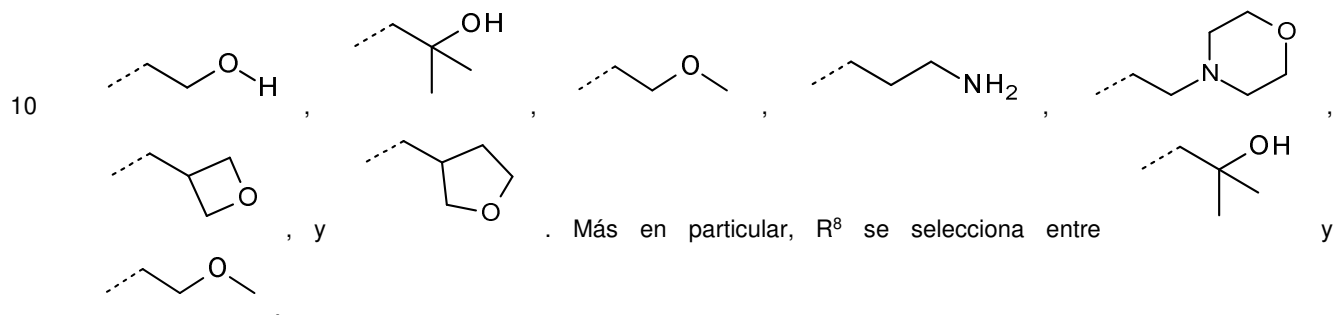
R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y

45 C₁₋₄alquilo;

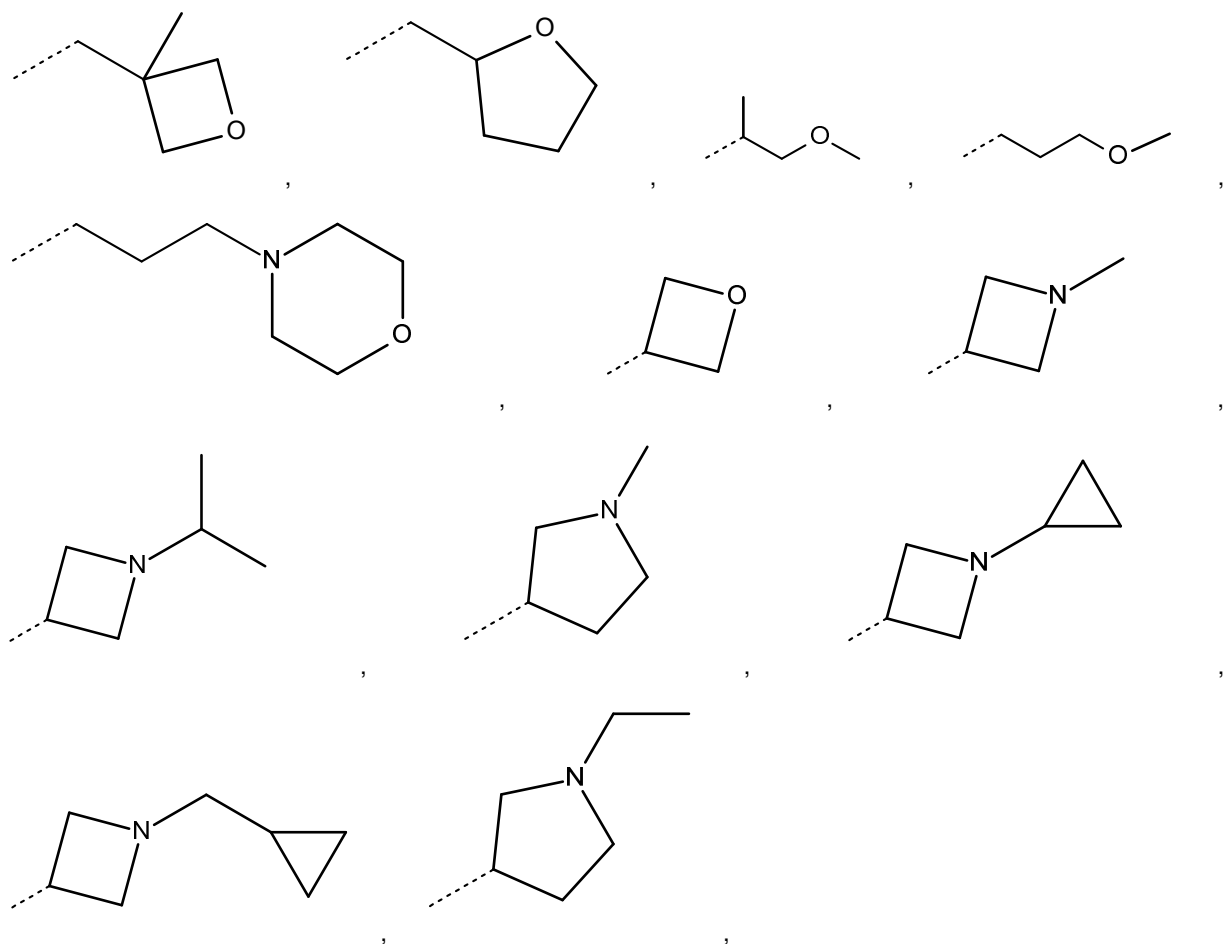
Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, tetrahidrofurano y oxetaniilo.

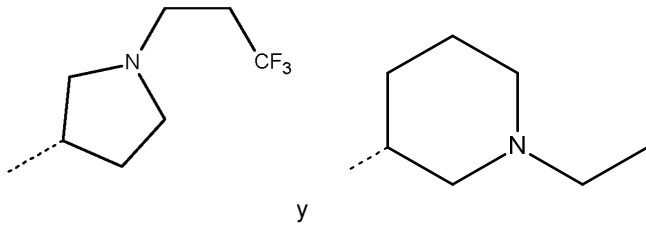
5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), (viii), (ix), (x), y (xii).

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno, CH₃, -CH(CH₃)₂,

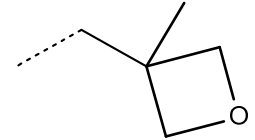


15 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno, -CH(CH₃)₂,



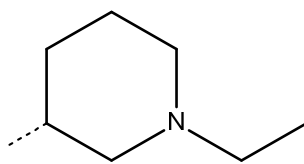
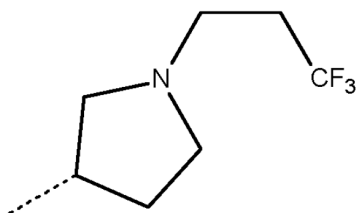
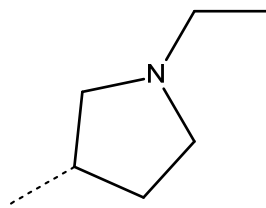
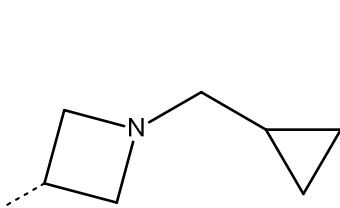
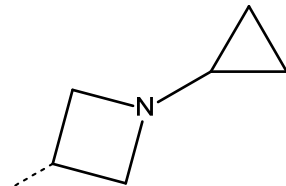
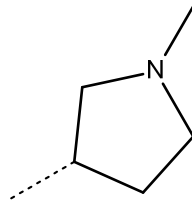
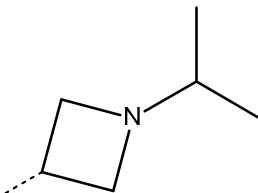
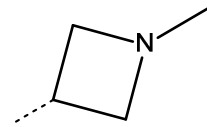
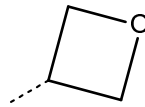
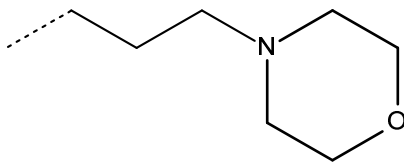
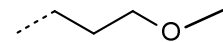
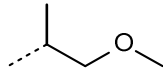
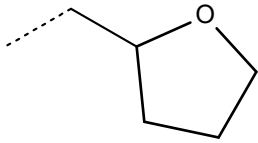


En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en



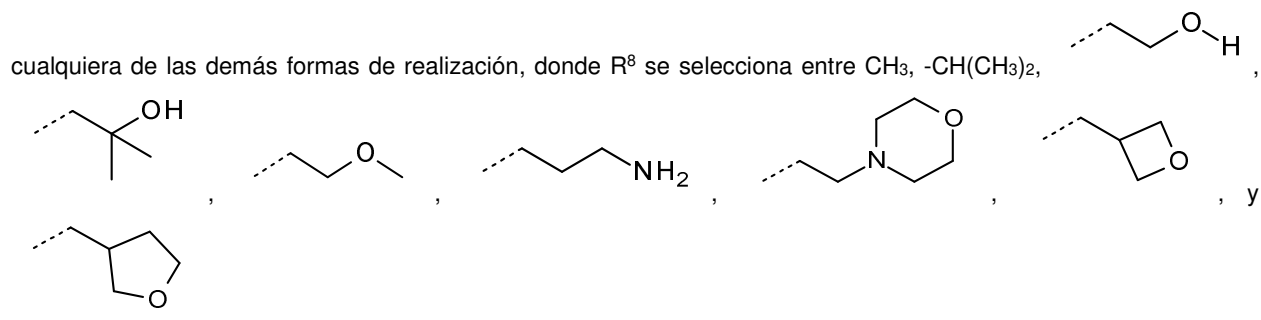
cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁸ se selecciona entre -CH(CH₃)₂,

5



y

10 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en



5 En una realización adicional, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se define en la presente, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo;

R² es C₁₋₄alquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un grupo C₃₋₆cicloalquilo;

R³ es hidrógeno;

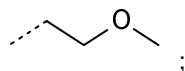
10 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y halógeno; en particular hidrógeno y cloro; más en particular cloro;

R⁷ es hidrógeno;

15 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, -CH(CH₃)₂, ,



R⁹ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

20 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

25 R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo;

C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y

30 C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo;

-C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; donde Het³ es 2-oxo-3-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), y (xiii).

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; siempre que cuando Het⁸ es oxetanilo, luego R³ no es hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; siempre que cuando Het⁸ es oxetanilo, luego R³ no es hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde cuando Het⁸ es un heterociclilo que contiene un átomo de N, entonces dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, y está sustituido en el átomo de N.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde cuando Het⁹ es un heterociclilo que contiene un átomo de N, entonces dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, y está sustituido en el átomo de N.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de

carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, y azetidinitilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo,

C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo.

- 5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, y azetidinitilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo.

- 15 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo.

- 20 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

- 25 o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

- 30 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo.

- 35 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo; o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

- 40 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

- 45 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het¹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinitilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo.

- 50 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁴ es hidrógeno o halógeno.

- 55 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo.

5 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo; y -OC₁₋₄alquilo.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, -OC₁₋₄alquilo, y -NHC₁₋₄alquilo.

10 En una forma de realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos en cualquiera de las demás formas de realización, donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno;

C₁₋₆alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre

15 -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo; y C₃₋₆cicloalquilo;

20 R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo.

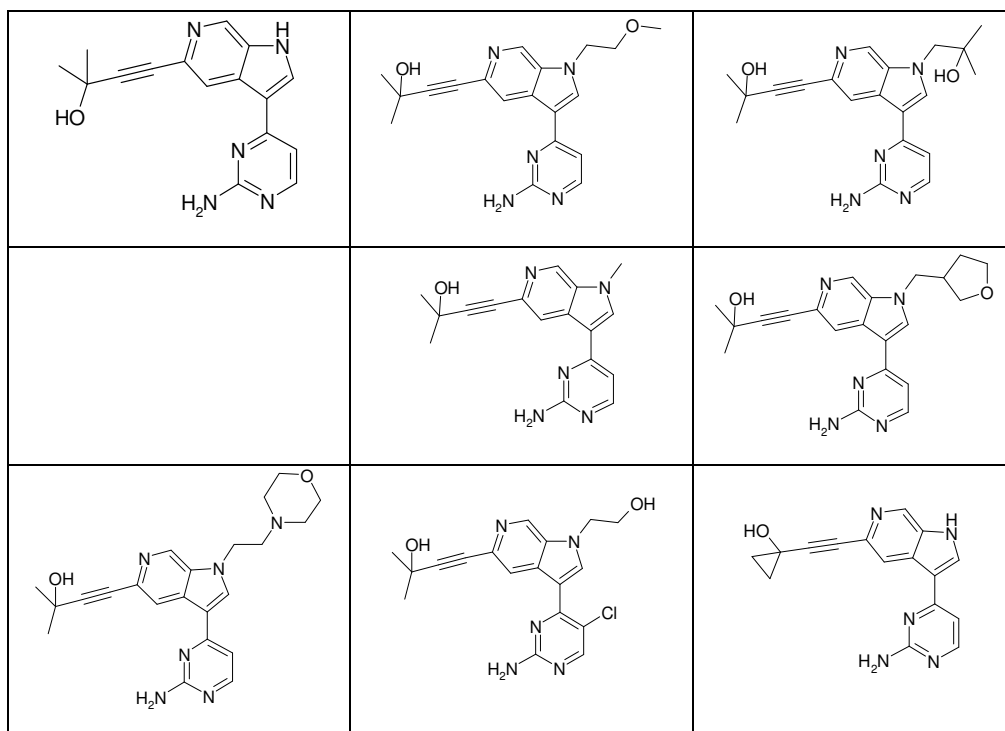
Todas las combinaciones posibles de las formas de realización mencionadas se consideran incluidas dentro del alcance de la presente invención.

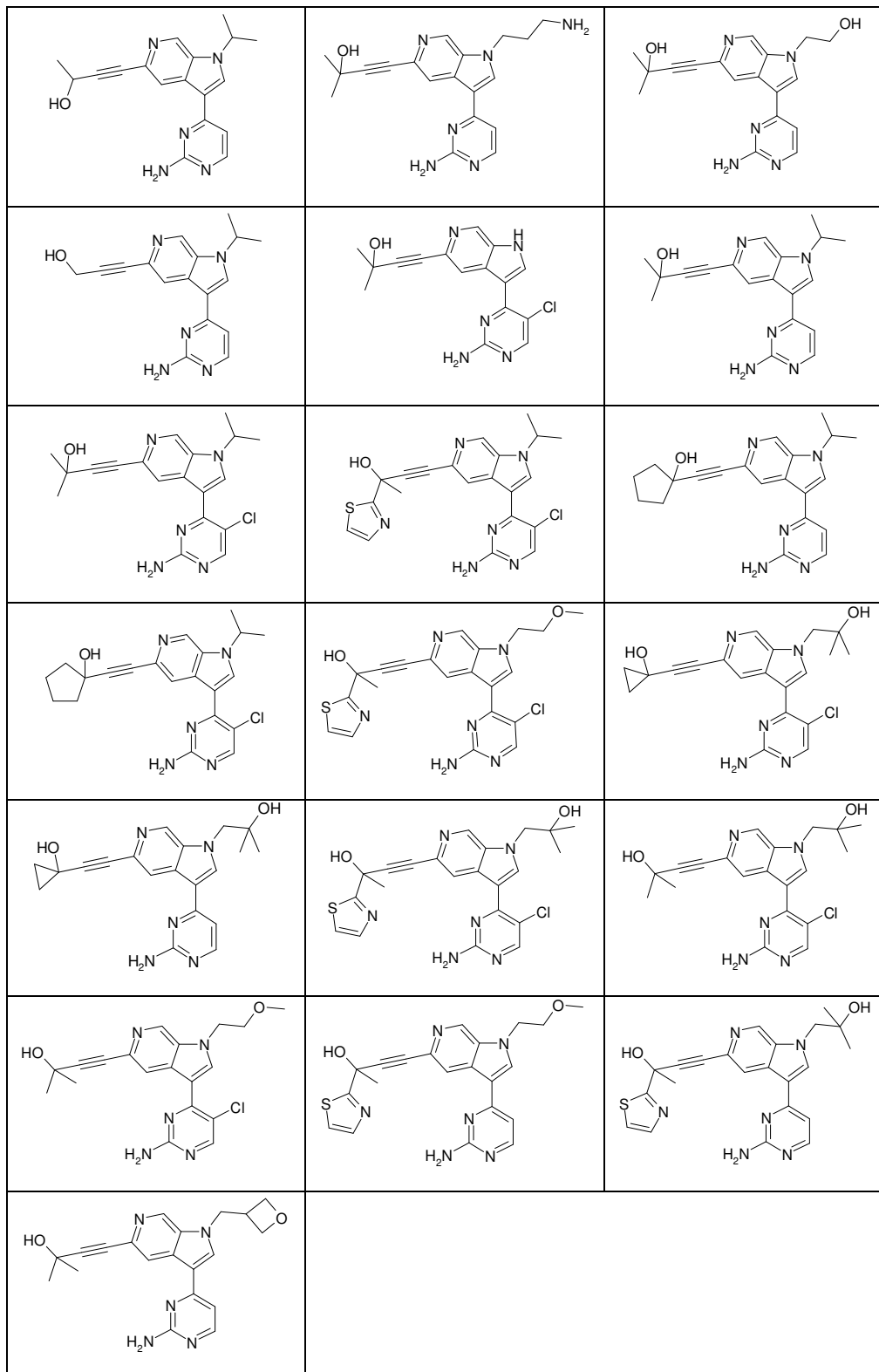
En una forma de realización el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en cualquiera de los compuestos ejemplificados,

25 tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las base libres, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

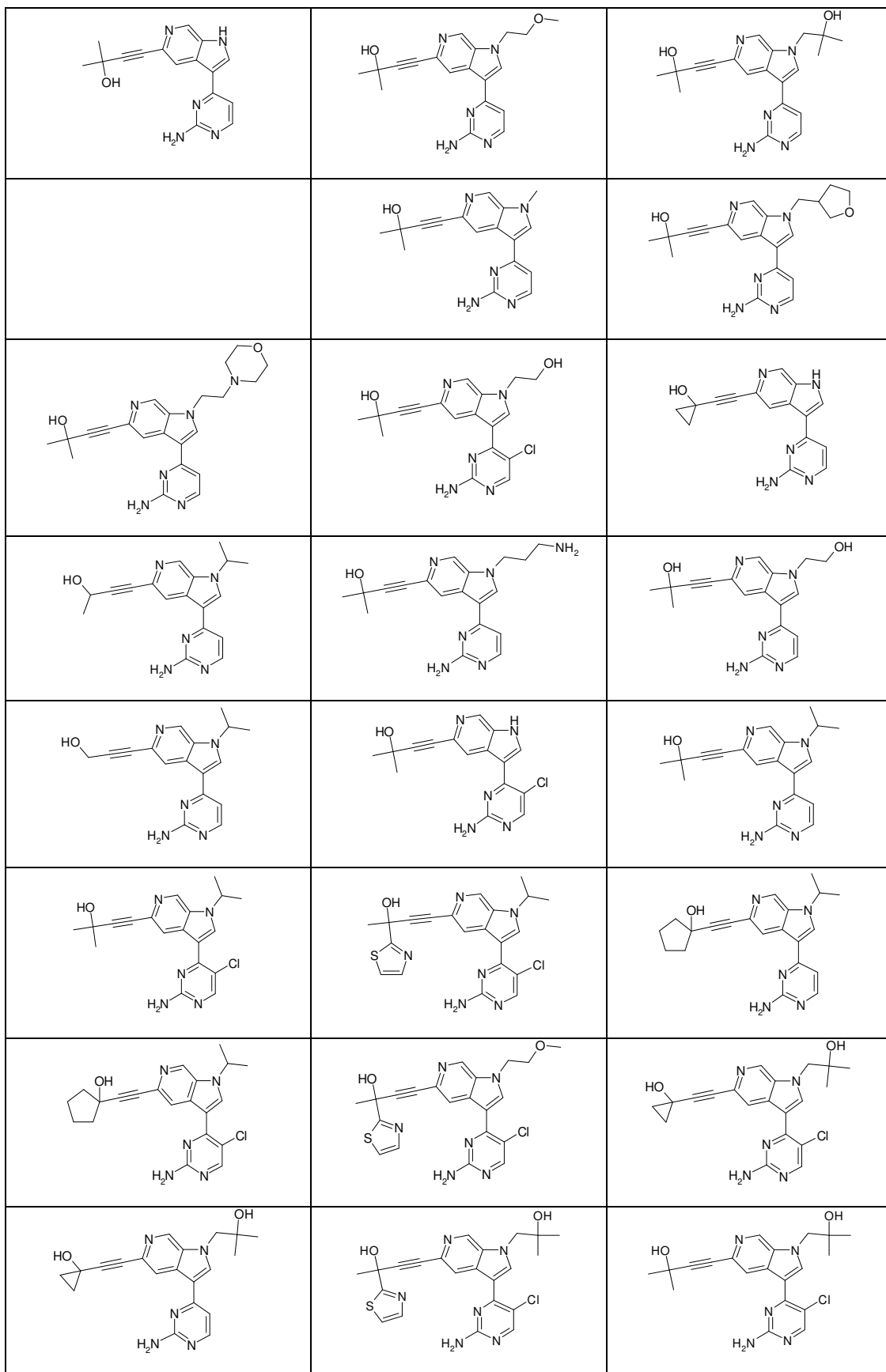
Los compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

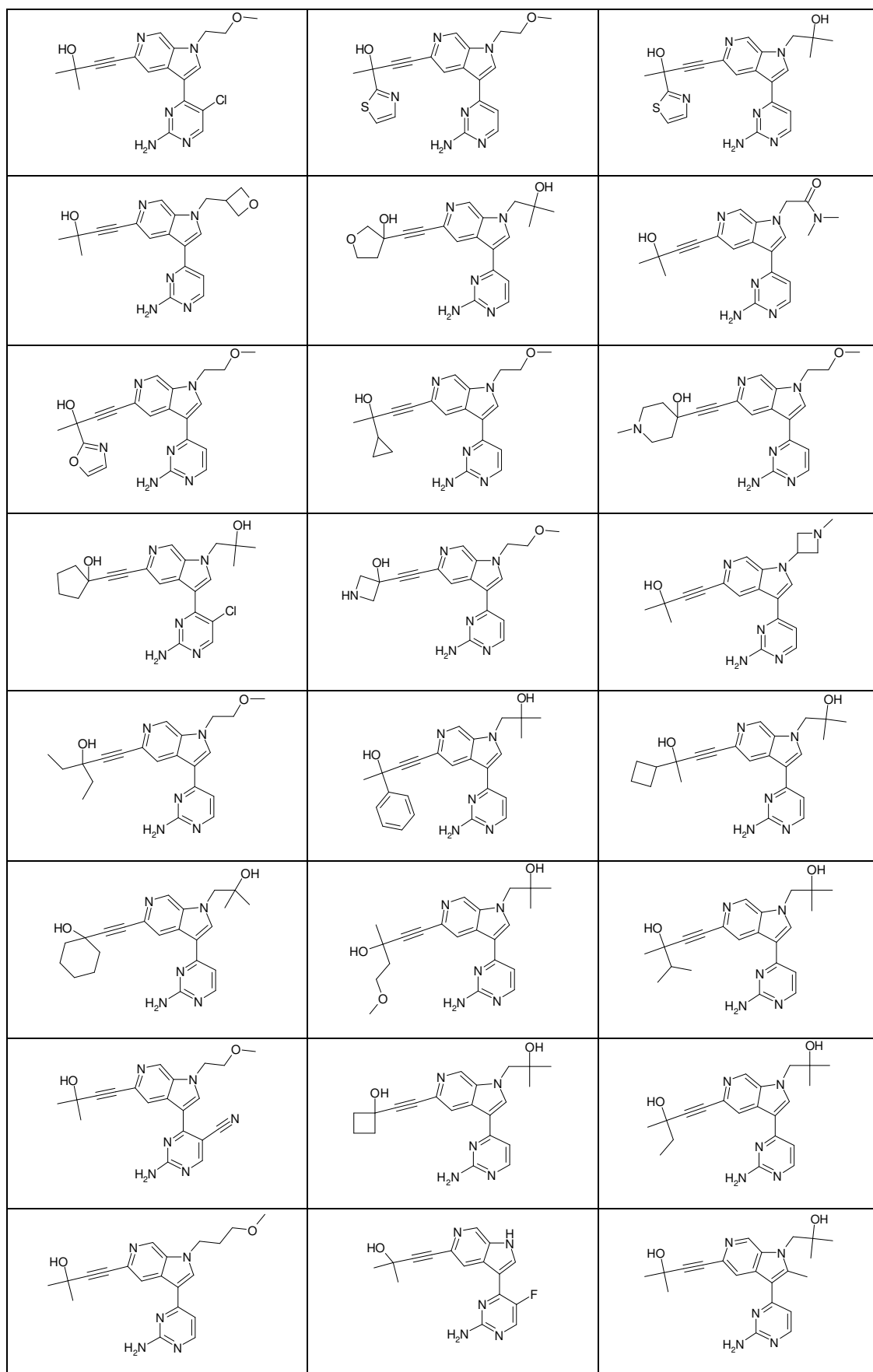


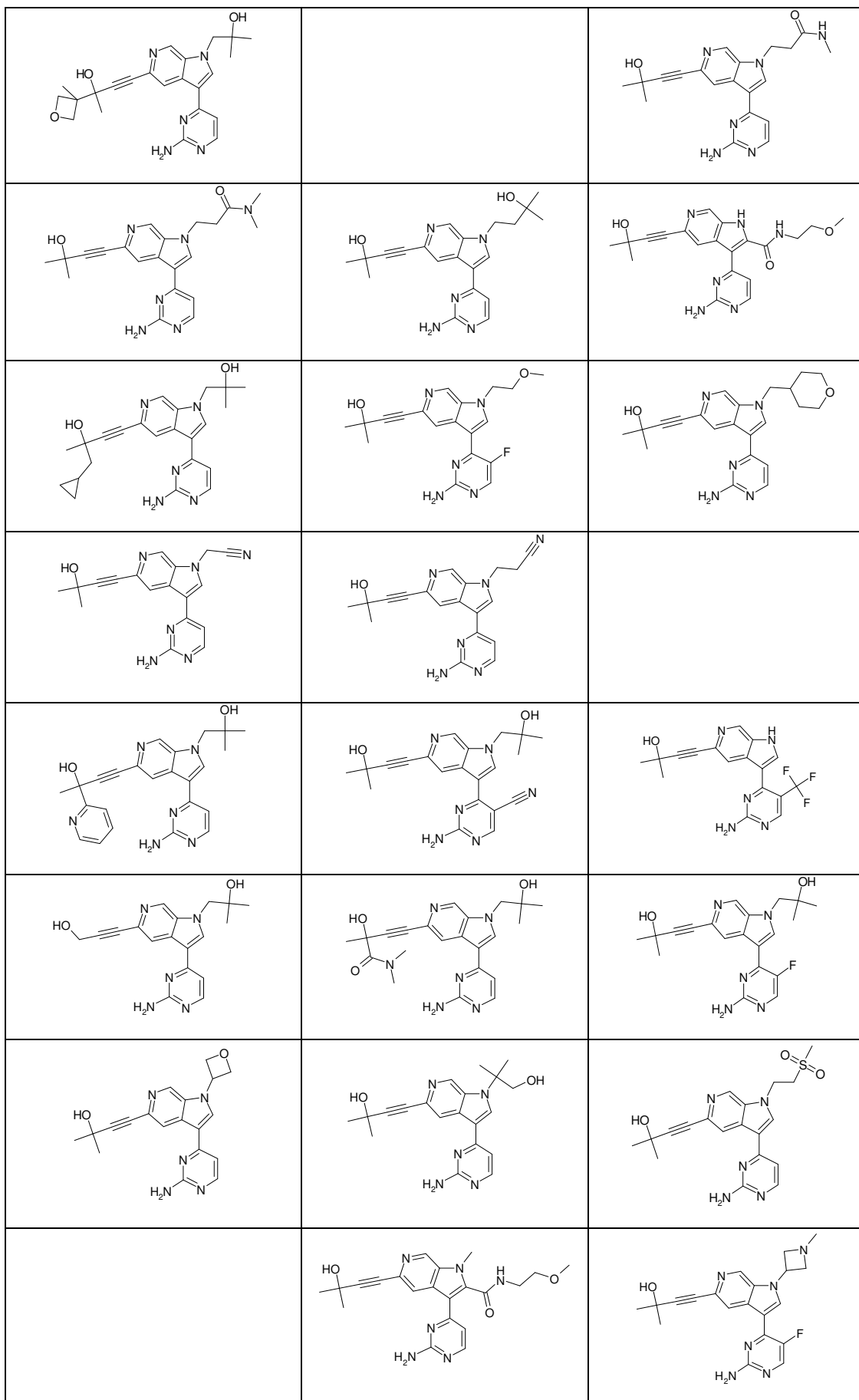


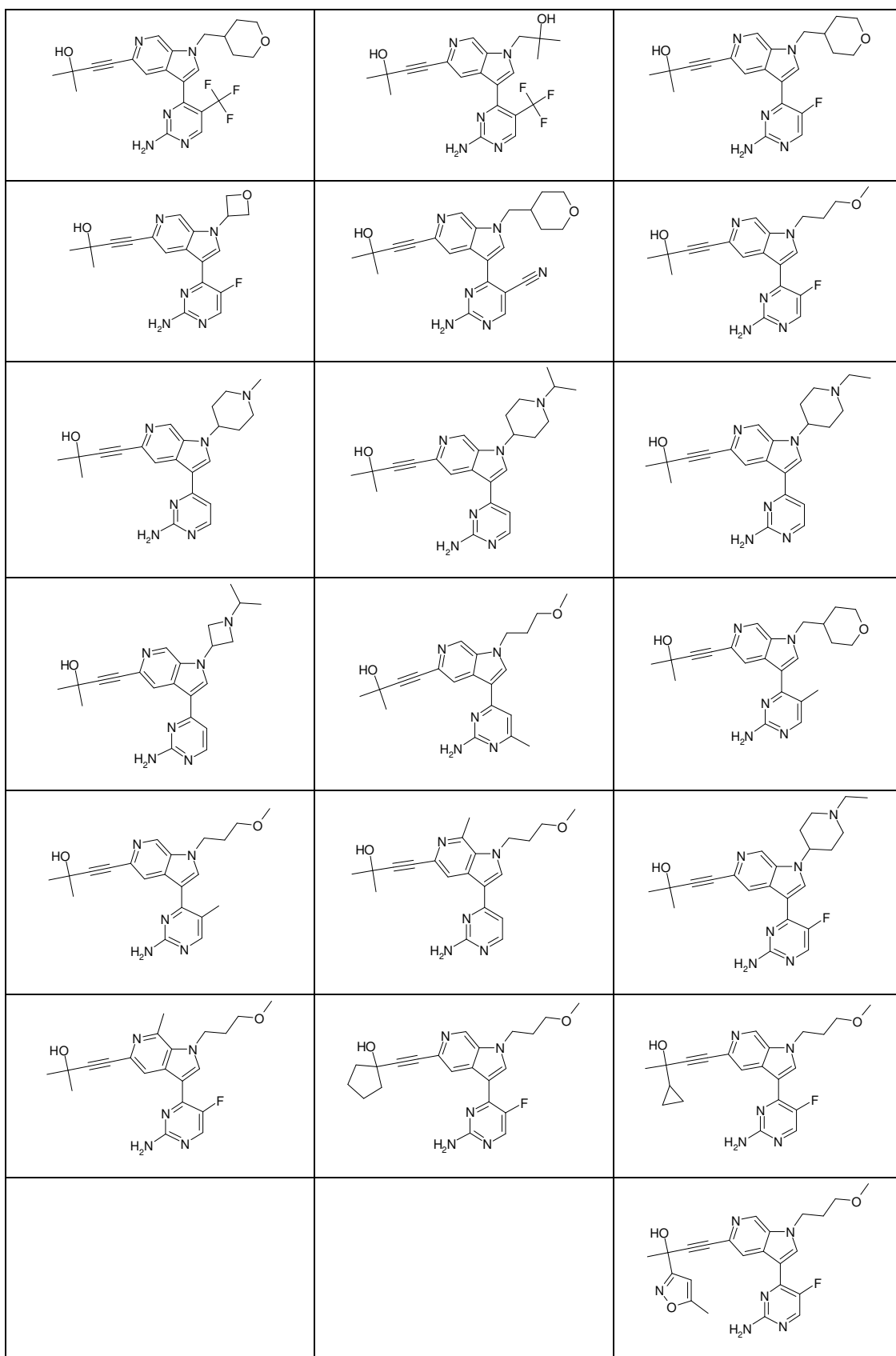
y las formas de sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos.

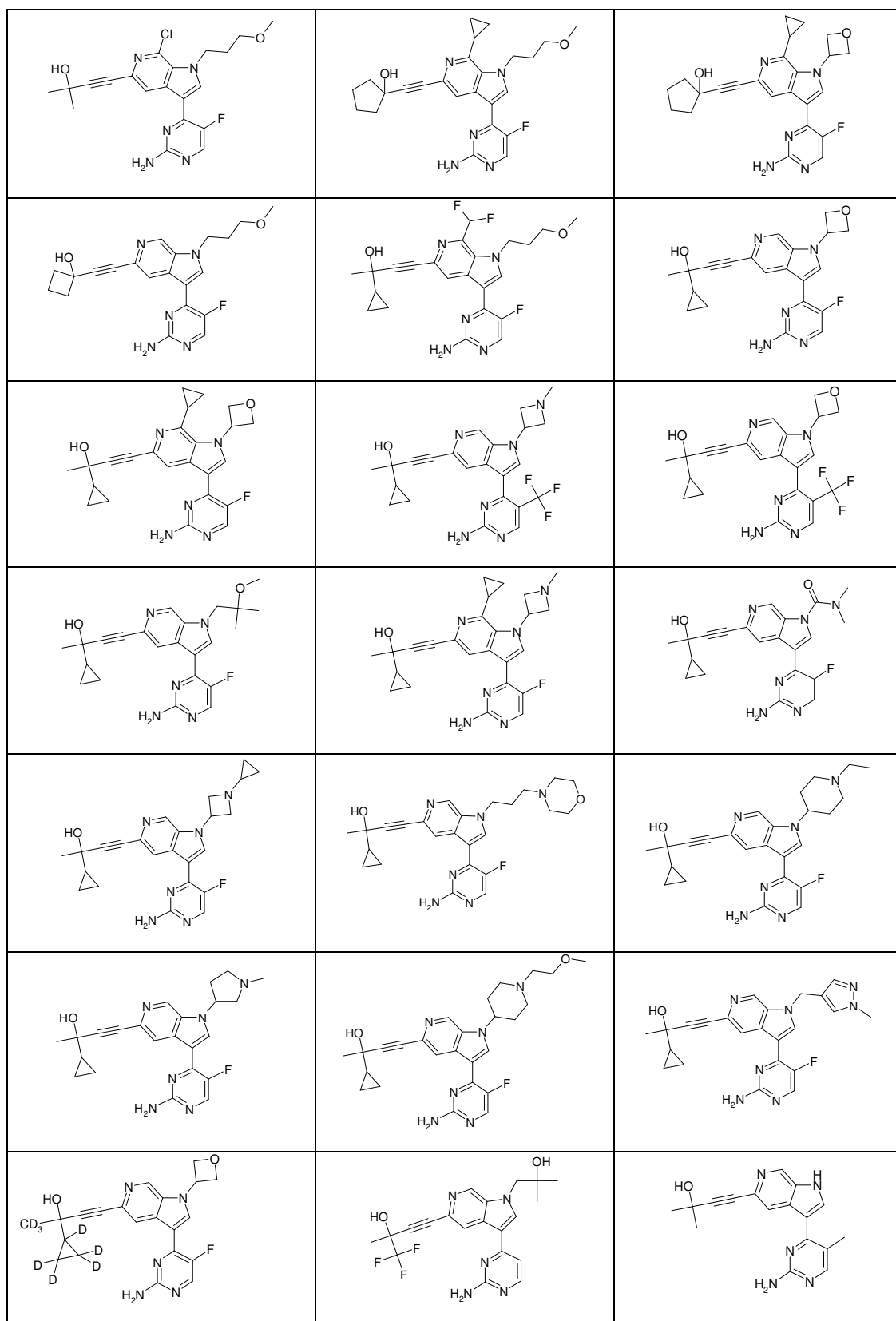
Los compuestos específicos de la invención incluyen:

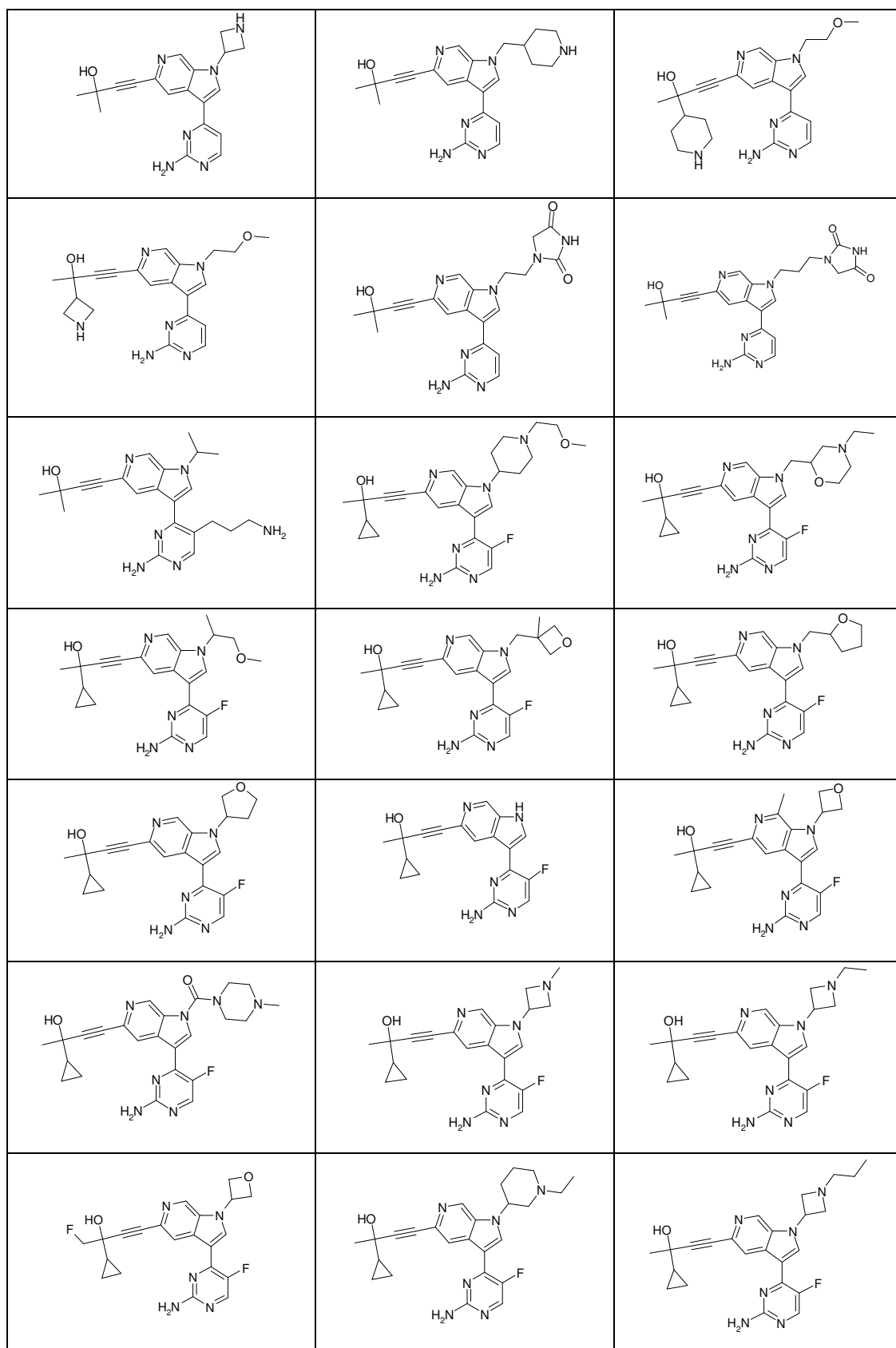


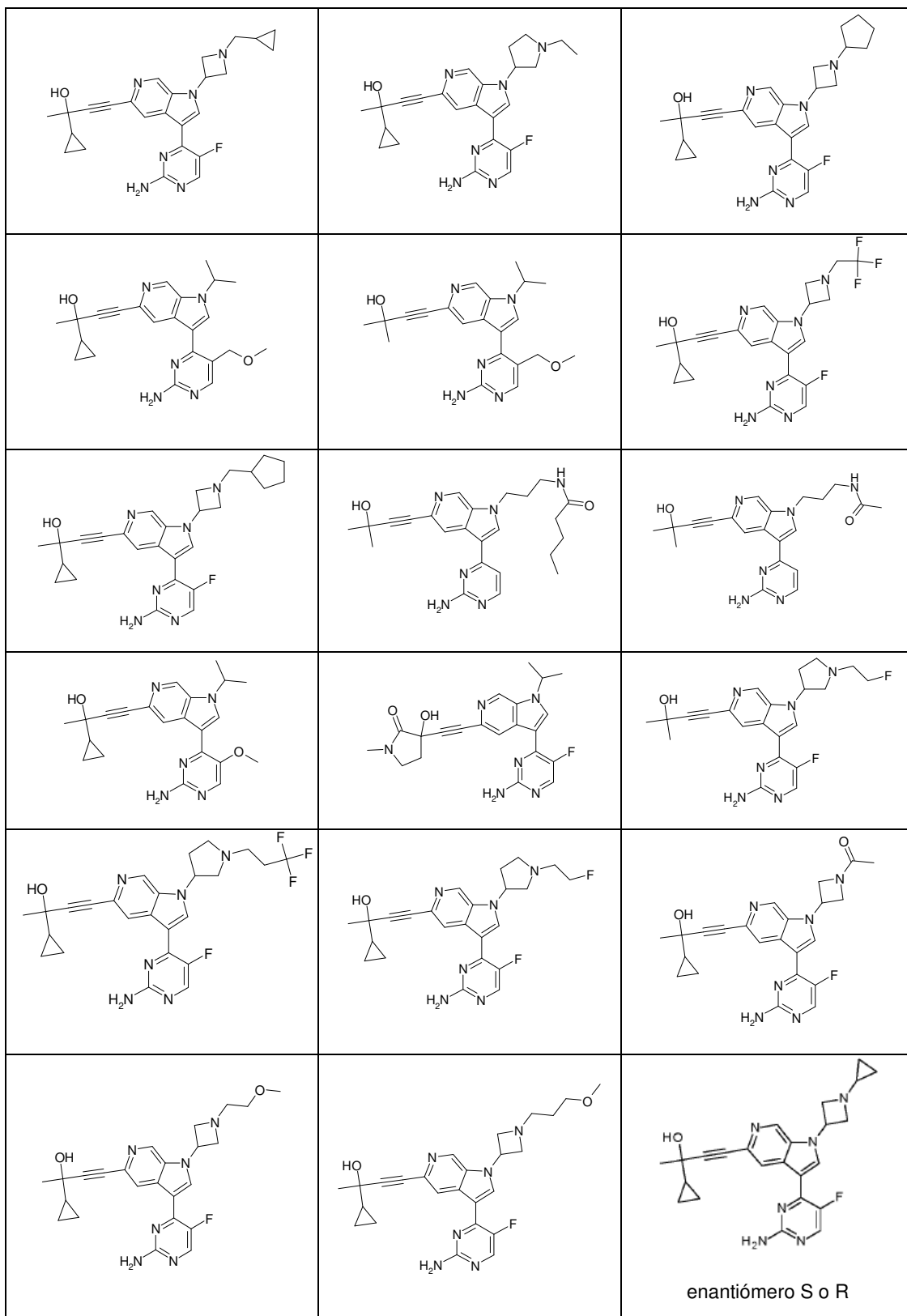


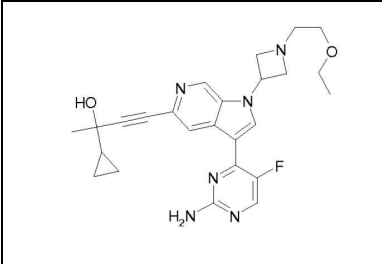
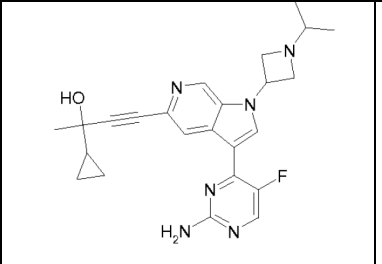
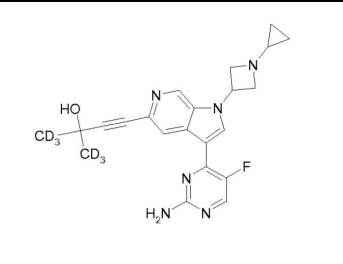
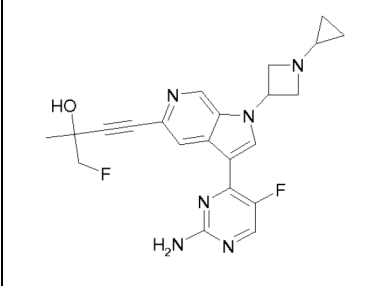
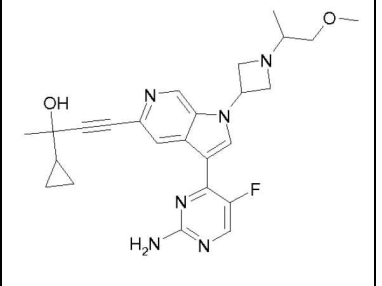
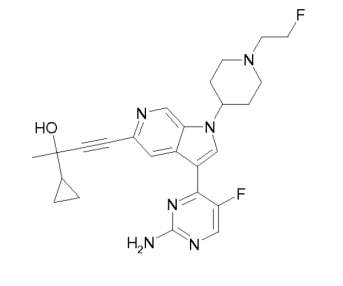
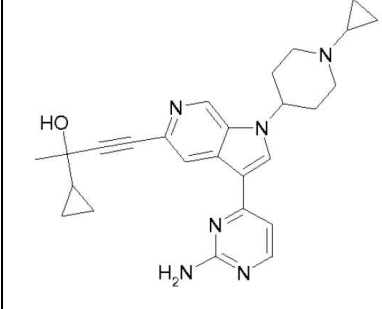
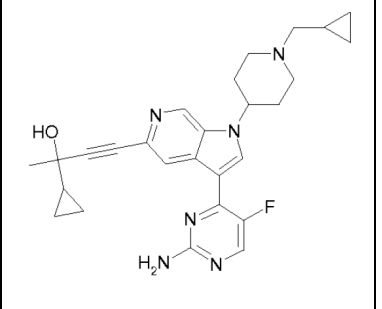
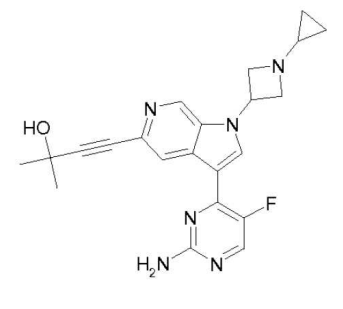
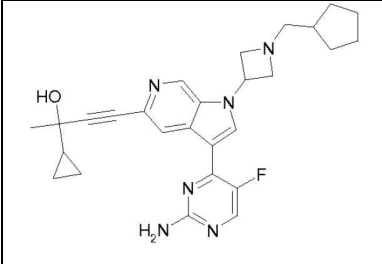
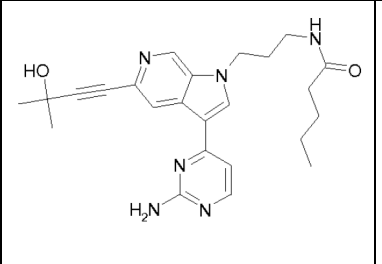
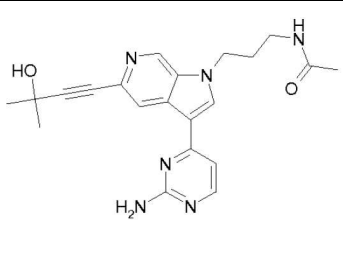
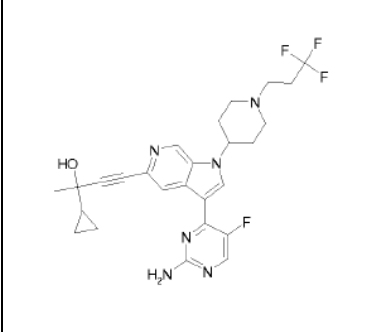
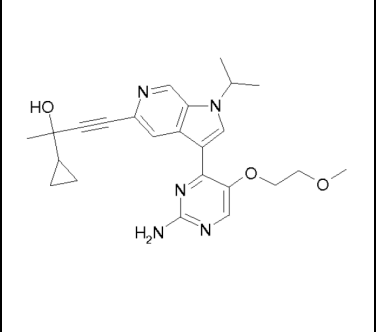
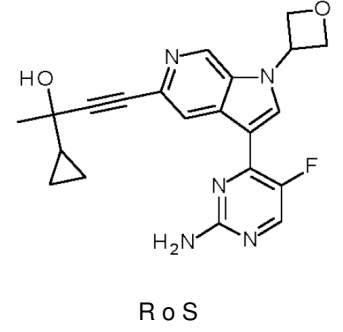
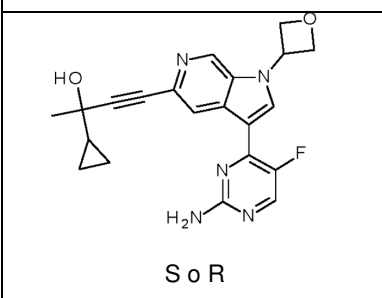
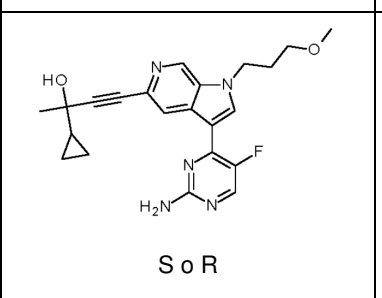
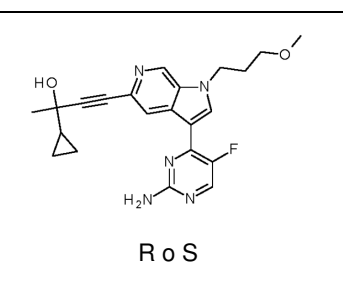








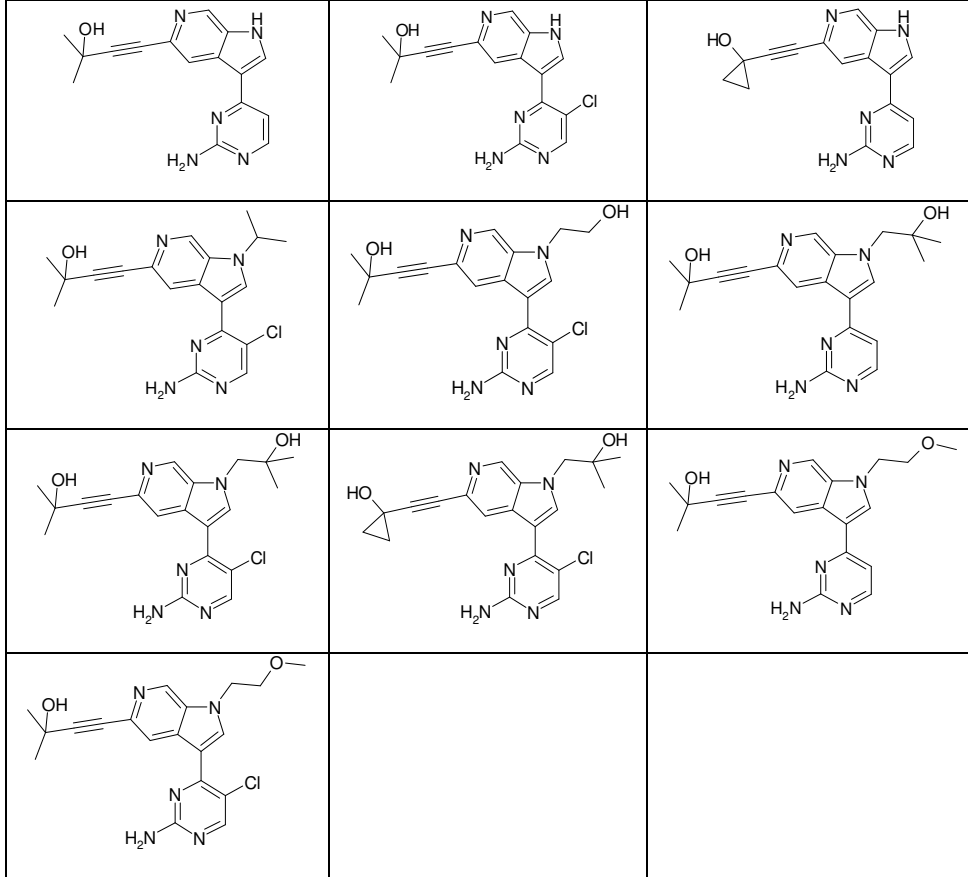


		
		
		
		
		 RoS
 SoR	 SoR	 RoS

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

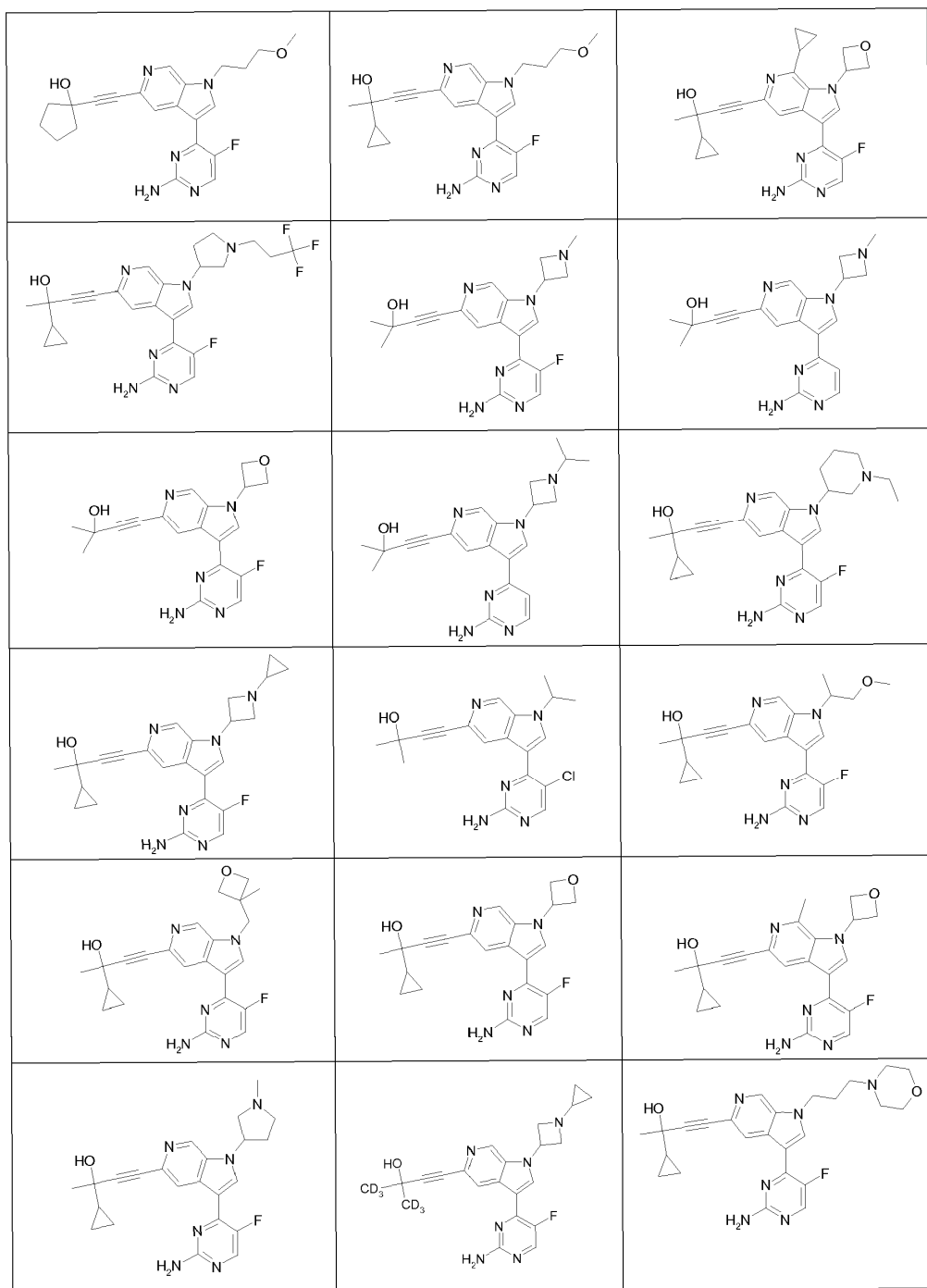
Compuestos más específicos de acuerdo con la invención incluyen:

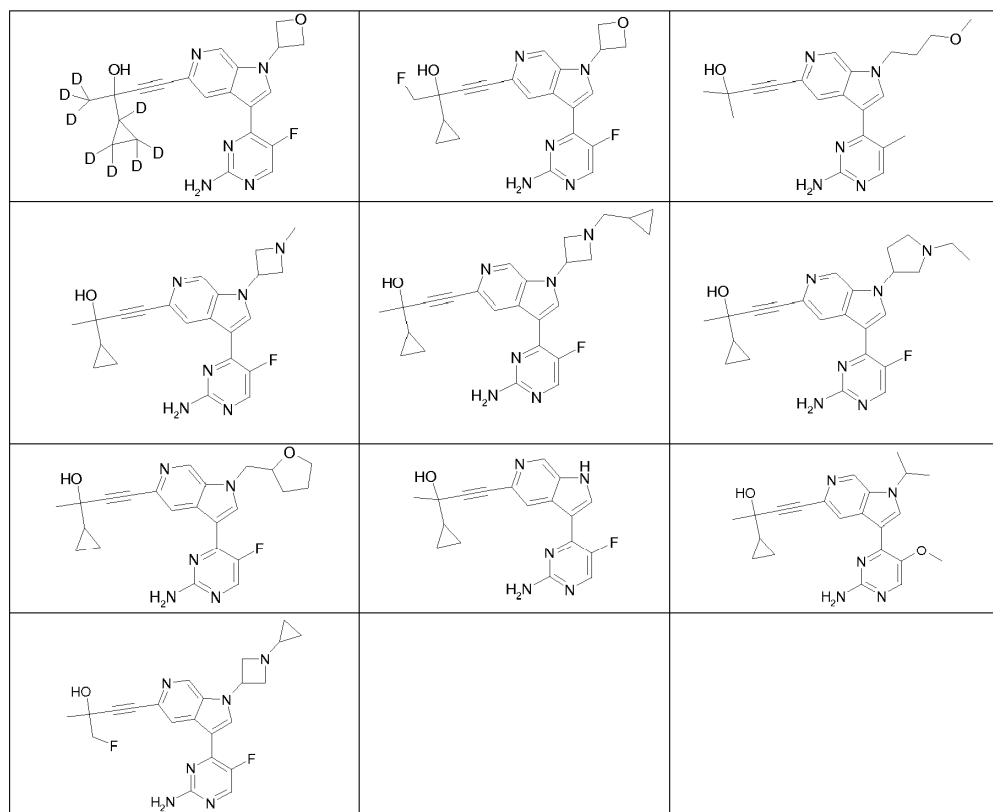


tautómeros de los mismos,

5 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Compuestos más específicos de acuerdo con la invención incluyen:





tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

5 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, hay otras sales que pueden ser de utilidad en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición ácidas que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

10 A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de la base libre.

15 Aún más, en los casos donde los compuestos de la invención comprenden un grupo ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

20 Los ácidos representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero en un sentido no taxativo, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico.

30 Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero en un sentido no taxativo, las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-

glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

5 A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir mediante tratamiento con un ácido apropiado en la forma del ácido libre.

El término solvate comprende las formas de adición de solventes, así como sus sales, que los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar. Los ejemplos de dichas formas de adición de solventes son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y semejantes.

10 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente.. Los compuestos radiomarcados de la Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona entre el grupo de: ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radioactivo es ^2H . En particular, se considera que los compuestos deuterados están incluidos dentro del alcance de la presente invención

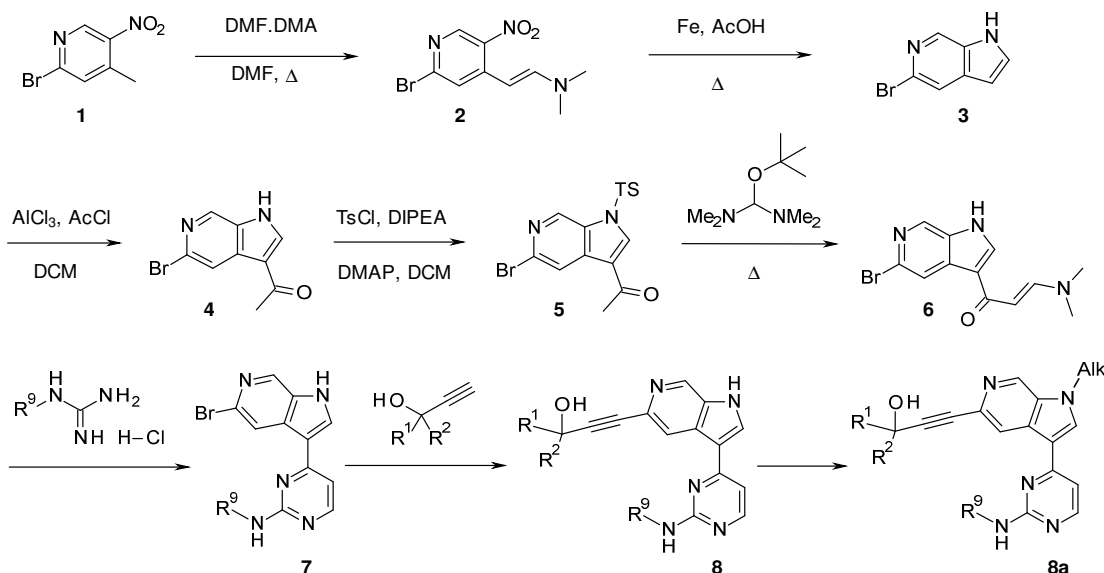
Métodos de síntesis

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos conocidos por los especialistas en el arte. Los siguientes esquemas solamente se ofrecen para representar ejemplos de la invención y en modo alguno pretenden limitar la invención.

20 El símbolo " Δ " significa que el paso de reacción se puede llevar a cabo habitualmente con calentamiento.

25 En la presente, el término "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DCM" significa diclorometano, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DMF.DMA" significa acetal dimetílico de la *N,N*-dimetilformamida, "HATU" significa 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-*io*, "NMP" significa *N*-metil-2-pirrolidona, "TsCl" significa cloruro de tosilo, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "NIS" significa *N*-yodosuccinimida, "NCS" significa *N*-clorosuccinimida, "AcOH" significa ácido acético, "Et₃N" significa trietilamina, "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio, "PhN(SO₂CF₃)₂" significa *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), "Boc" significa por ejemplo carbonato de *tert*-butilo, "[Ir(OMe)cod]₂" significa un dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi) iridio (I), "TFA" significa ácido trifluoroacético.

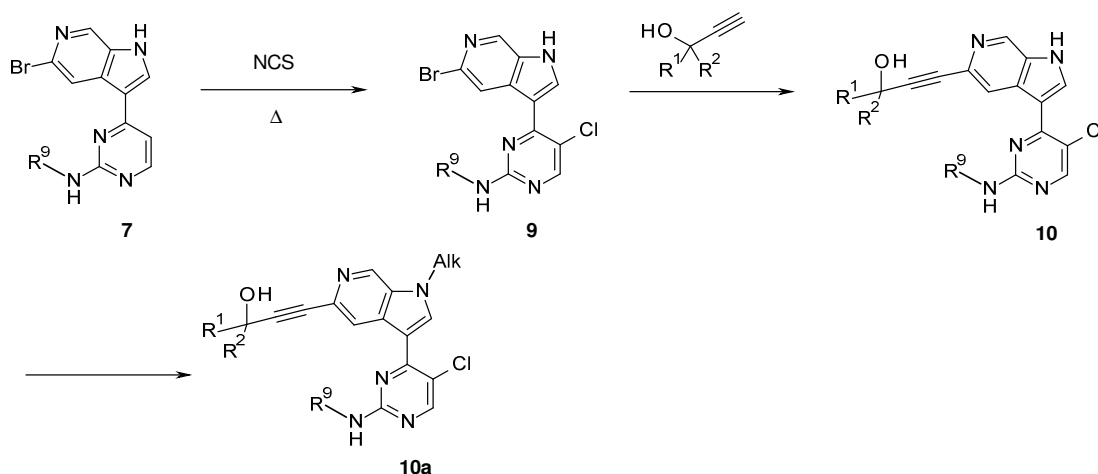
Esquema 1



30 El esquema 1 ilustra métodos de preparación de los compuestos de la Fórmula (I), en donde R³-R⁷ son hidrógeno y R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo, representados aquí por las fórmulas **8** y **8a**, respectivamente, y en donde R¹, R² y R⁹ son como se definieron en la Fórmula (I) y Alk representa C₁₋₆alquilo. La metilpiridina **1** se puede tratar con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal para dar la vinilamina **2**. La reducción y ciclación de la vinilamina **2** se puede lograr usando hierro en ácido acético para obtener el azaindol **3**. El tratamiento del azaindol **3** con cloruro de aluminio/cloruro de acilo permite obtener la cetona **4** que, a su vez, se puede hacer reaccionar con cloruro de tosilo (TsCl) para obtener el azaindol sustituido en N **5**. El calentamiento del intermediario **5** con *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano da la aminopropenona **6** que, cuando se hace reaccionar con una guanidina

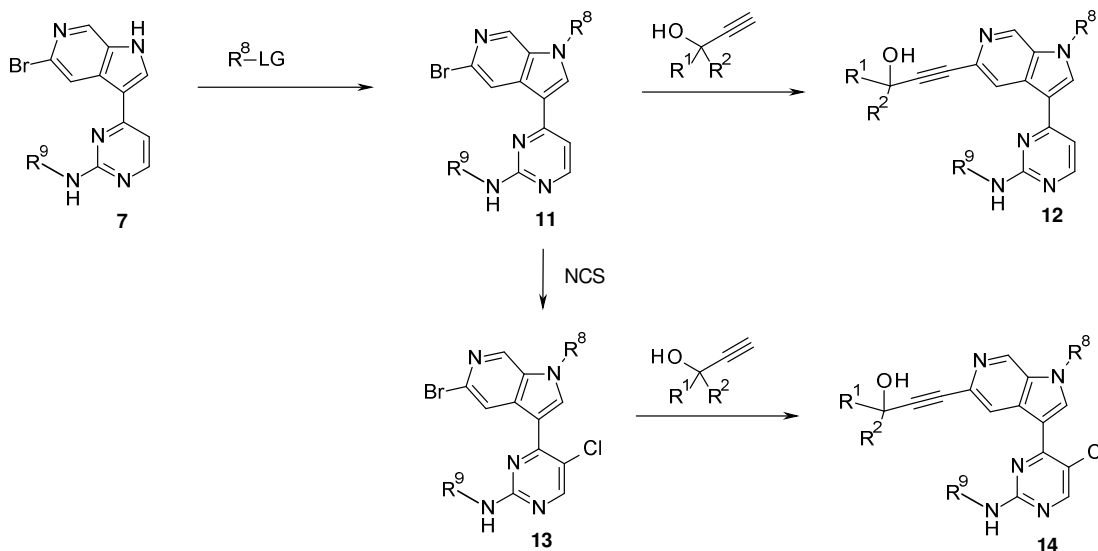
adecuada en presencia de una base tal como metóxido de sodio en un solvente prótico, tal como *n*-butanol, con calentamiento, permite obtener las aminopirimidinas **7**. El grupo bromuro de arilo en la aminopirimidina **7** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, Cul y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para terminar en los productos finales tales como **8**. El compuesto final **8** puede ser *N*-alquilado además en las condiciones apropiadas, tales como el uso de un haluro de C₁₋₆alquilo, tal como un yoduro de C₁₋₆alquilo en presencia de una base adecuada en un solvente apropiado, para terminar en los productos finales tales como **8a**. El compuesto final **8** también se puede *N*-alquilar con un haluro de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido o con un C₂₋₆alquilhaluro opcionalmente sustituido, en las condiciones usadas para conducir la *N*-alquilación de los compuestos **8** en el compuesto final **8a**, y obtener compuestos finales en donde R⁸ es un C₁₋₆alquilo o C₂₋₆alquilo opcionalmente sustituido.

Esquema 2



El esquema 2 ilustra métodos de preparación de los compuestos de la Fórmula (I), en donde R³-R⁵ y R⁷ son hidrógeno, R⁷ es cloro y R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo, representados aquí por las fórmulas **10** y **10a**, respectivamente, y en donde R¹, R² y R⁹ son como se definieron en la Fórmula (I) y Alk representa C₁₋₆alquilo. Las aminopirimidinas **7** se pueden tratar con *N*-clorosuccinimida en las condiciones apropiadas, tales como por ejemplo en acetonitrilo con calentamiento, para obtener las cloropirimidinas **9**. El grupo bromuro de arilo en **9** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, Cul y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para obtener productos finales, tales como **10**. Los compuestos finales **10** se pueden continuar alquilando en N en las condiciones apropiadas, tales como el uso de un haluro de C₁₋₆alquilo, tal como un yoduro de C₁₋₆alquilo en presencia de una base adecuada en un solvente apropiado, para dar productos finales tales como **10a**. Las aminopirimidinas **7** también se pueden tratar con *N*-bromosuccinimida y *N*-yodosuccinimida, en las condiciones que se utilizan para llevar a cabo la cloración de las aminopirimidinas **7** a cloropirimidinas **9**, para obtener los correspondientes intermediarios bromopirimidina y yodopirimidina. Los intermediarios bromopirimidina y yodopirimidina se pueden convertir en los compuestos finales de la Fórmula **10** y **10a**, en donde el cloro ha sido reemplazado por bromo o yodo, de la misma manera que se ha descrito para los compuestos **10** y **10a** a partir de cloropirimidinas **9**.

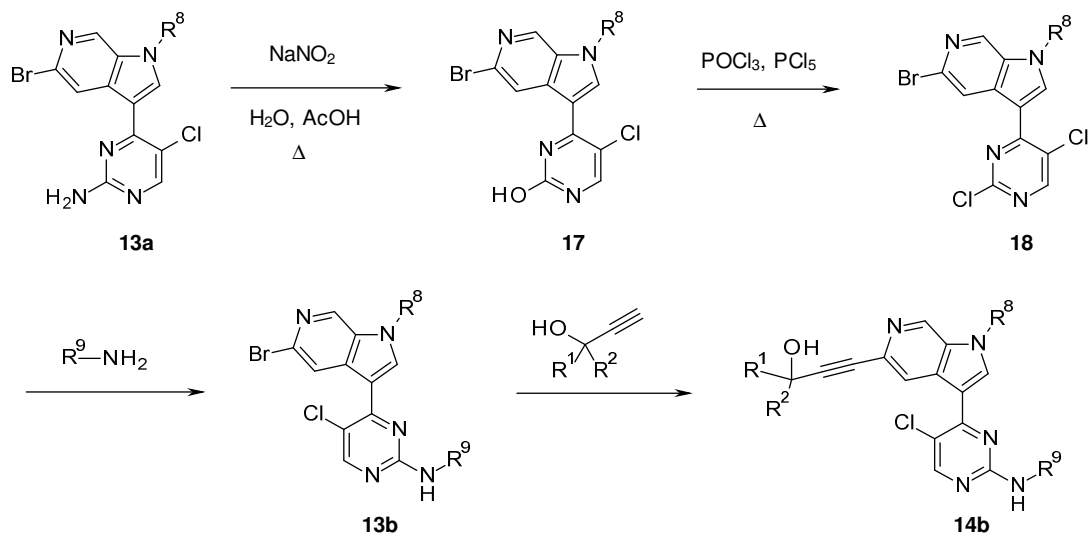
Esquema 3



Esquema 4

El Esquema 4 ilustra métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I), en donde R³-R⁵, R⁷ y R⁹ son hidrógeno, y R⁶ es hidrógeno, que se denominan aquí compuestos de la Fórmula 12a o R⁶ es cloro, que se denominan aquí compuestos de la Fórmula 14a, en donde R¹, R² y R⁸ son según se los definió en la Fórmula (I). La azaindol cetona **4** se puede hacer reaccionar con un agente alquilante apropiado tal como LG-R⁸ en las condiciones adecuadas, en donde LG es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, mesilato, triflato o halo, tal como cloro, bromo, o yodo, y en donde R⁸ es R⁸ según se definió en la Fórmula (I), excepto hidrógeno, para obtener los azaindoles sustituidos en N **15**. Como alternativa, la azaindol cetona **4** se puede hacer reaccionar con un reactivo tal como Alk¹-OH en condiciones del tipo de Mitsunobu, en donde Alk¹ representa C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido o un C₂₋₆alquilo opcionalmente sustituido como en R⁸ en la Fórmula (I), para obtener los azaindoles sustituidos en N **15**. El calentamiento intermediario **4** o **15** con *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano da la correspondiente aminopropenona **16** que, cuando se hace reaccionar con guanidina, da la correspondiente aminopirimidina **11a**. La unidad bromuro de arilo de **11a** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, CuI y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para dar productos finales tales como **12a**. Como alternativa, la unidad aminopirimidina de **11a** se puede tratar con N-clorosuccinimida para obtener la correspondiente cloropirimidina en **13a**. Al igual que antes, la unidad bromuro de arilo en **13a** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, para dar productos finales tales como **14a**. Las aminopirimidinas **11a** también se pueden tratar con N-bromosuccinimida y N-yodosuccinimida, en las condiciones que se utilizan para llevar a cabo la cloración de las aminopirimidinas **11a** para obtener las cloropirimidinas **13a**, para obtener los correspondientes intermediarios bromopirimidina y yodopirimidina. Los intermediarios bromopirimidina y yodopirimidina se pueden convertir en los compuestos finales de la Fórmula **14a**, en donde el cloro ha sido reemplazado por bromo o yodo, de la misma manera que se ha descrito para los compuestos **14a** a partir de las cloropirimidinas **13a**.

Esquema 5



El Esquema 5 ilustra métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I) en donde $\text{R}^3\text{-R}^5$ y R^7 son hidrógeno, R^6 es cloro y R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son según se los definió en la Fórmula (I), que se denomina aquí compuesto de la Fórmula **14b**. El tratamiento de la unidad aminopirimidina de **13a** con nitrito de sodio en ácido acético da la hidroxipirimidina **17**, que, cuando se trata con oxiclورو de fósforo/pentaclورو de fósforo, da dicloropirimidina **18**. La dicloropirimidina **18** se puede hacer reaccionar con las aminas apropiadas en condiciones de catálisis ácida o básica, tales como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), o ácido *p*-toluensulfónico en dioxano con calentamiento, para obtener las aminopirimidinas **13b**. Al igual que antes, la unidad bromuro de arilo de **13b** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, para dar productos finales tales como **14b**.

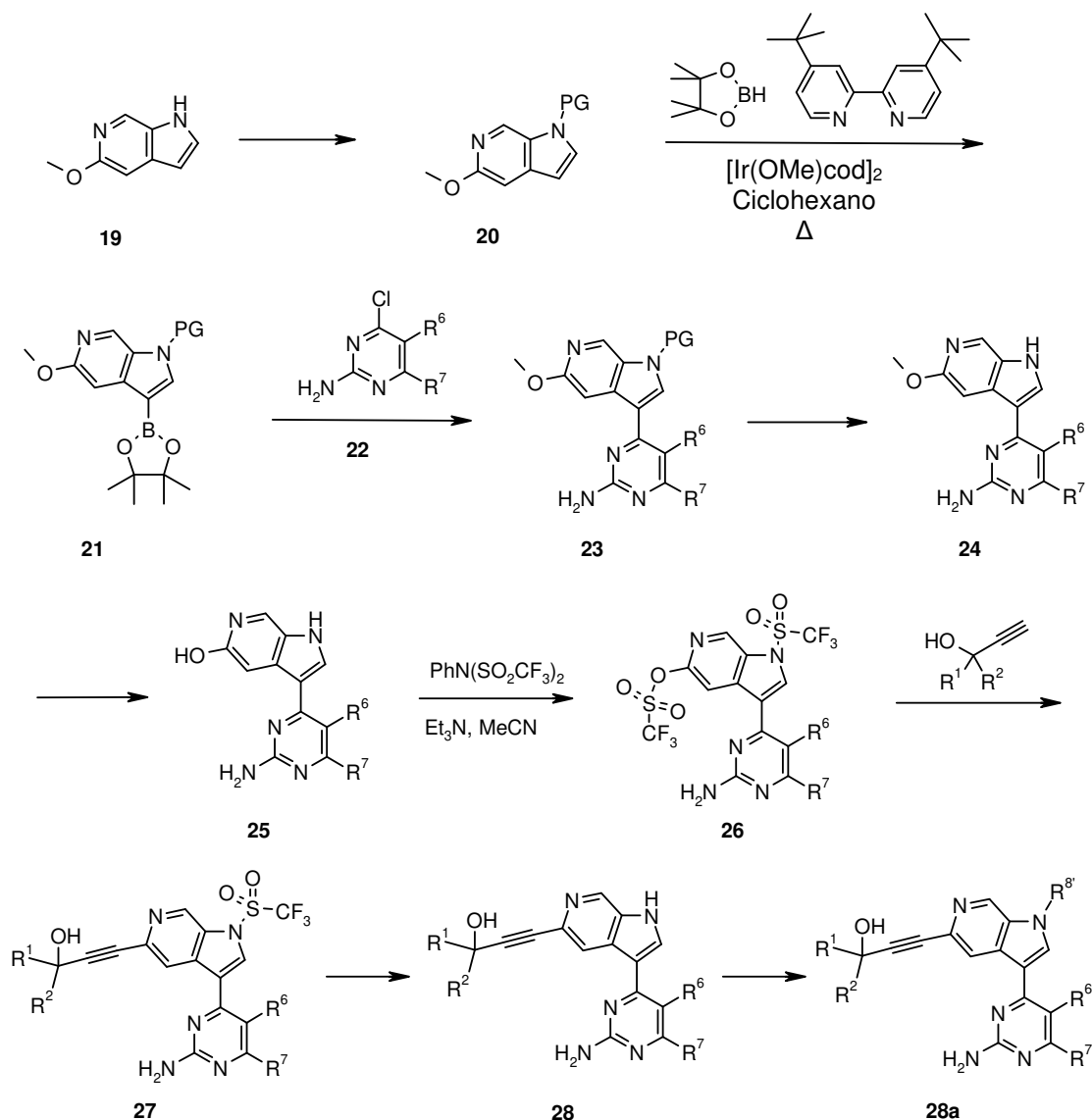
15

20

25

30

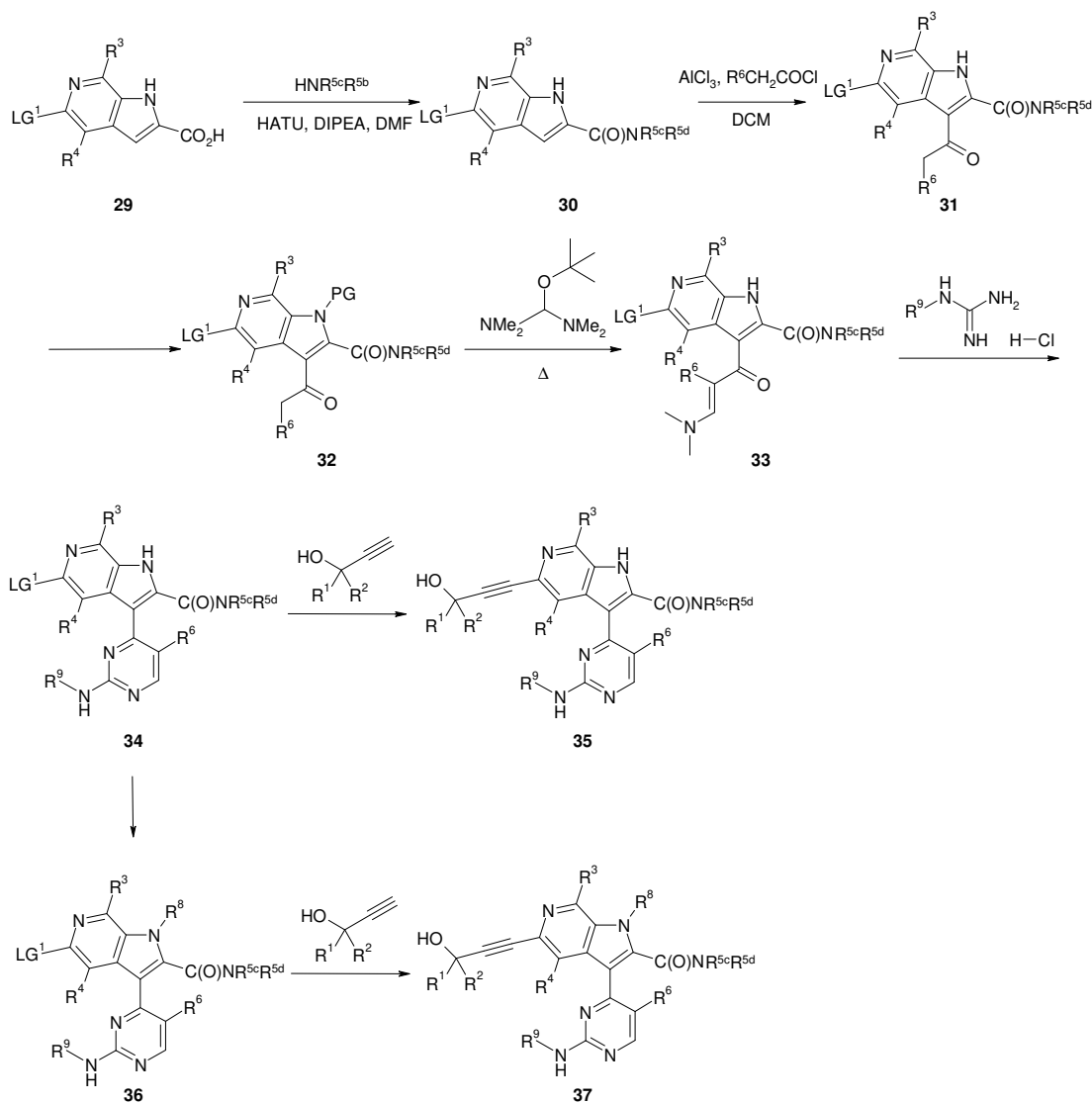
Esquema 6



El Esquema 6 ilustra métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^3 - R^5 , y R^9 son hidrógeno, y R^1 , R^2 , R^6 y R^7 son según se los definió en la Fórmula (I), y R^8 son hidrógeno o R^8 , que se denominan aquí compuestos de la Fórmula 28 o 28a, respectivamente, en donde R^8 es R^8 según se definió en la Fórmula (I), excepto hidrógeno. La protección del azaindol 19 por tratamiento, por ejemplo, con dicarbonato de di-tert-butilo, da el azaindol 20, en donde PG es un grupo protector adecuado, por ejemplo del tipo de los carbamatos, por ejemplo carbonato de tert-butilo (Boc). La borilación C-H catalizada por iridio de 20 (por ejemplo en donde $[\text{Ir}(\text{OMe})\text{cod}]_2$ significa dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi) iridio(I)) da el boronato 21. La reacción de 21 con cloruros de heteroarilo 22 en condiciones de catálisis con paladio da 23 que, después de la desprotección en las condiciones adecuadas, por ejemplo por tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) cuando el grupo protector es Boc, da los intermediarios 24. Los metil éteres 24 se pueden convertir en los correspondientes intermediarios hidroxilados 25 por tratamiento, por ejemplo, con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético con calentamiento. Luego, la funcionalidad hidroxilo que se obtiene como resultado en 25 se puede hacer reaccionar para formar un grupo saliente apropiado, seguido de un acoplamiento de Sonogashira, con pasos de protección/desprotección en secuencia o sin ellos en la funcionalidad NH del azaindol. De manera ventajosa, cuando 25 se trata con *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida), puede dar bis-triflatos 26, que a su vez se pueden hacer reaccionar con alquinos en condiciones de Sonogashira catalizadas con paladio, para dar los alquinos 27. Por último, los intermediarios 27 se pueden tratar con hidróxido de litio para dar productos finales 28. Los productos finales 28 se pueden continuar alquilando en N por tratamiento con un agente alquilante apropiado tal como LG-R^8 en las condiciones adecuadas, en donde LG es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, mesilato, triflato o halo, tal como cloro, bromo, o yodo, para obtener los azaindoles sustituidos en N 28a. Como alternativa, los productos finales 28 se pueden hacer reaccionar con un reactivo tal como $\text{Alk}^1\text{-OH}$ en condiciones del tipo de Mitsunobu, en donde Alk^1 representa un C_{1-6} alquilo opcionalmente

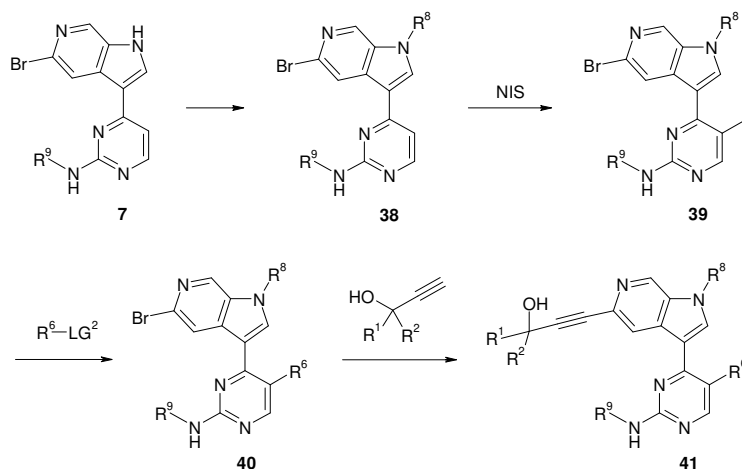
sustituido o un C₂₋₆alquilo opcionalmente sustituido como en R⁸ en la Fórmula (I), para obtener los azaindoles sustituidos en N 28a.

Esquema 7



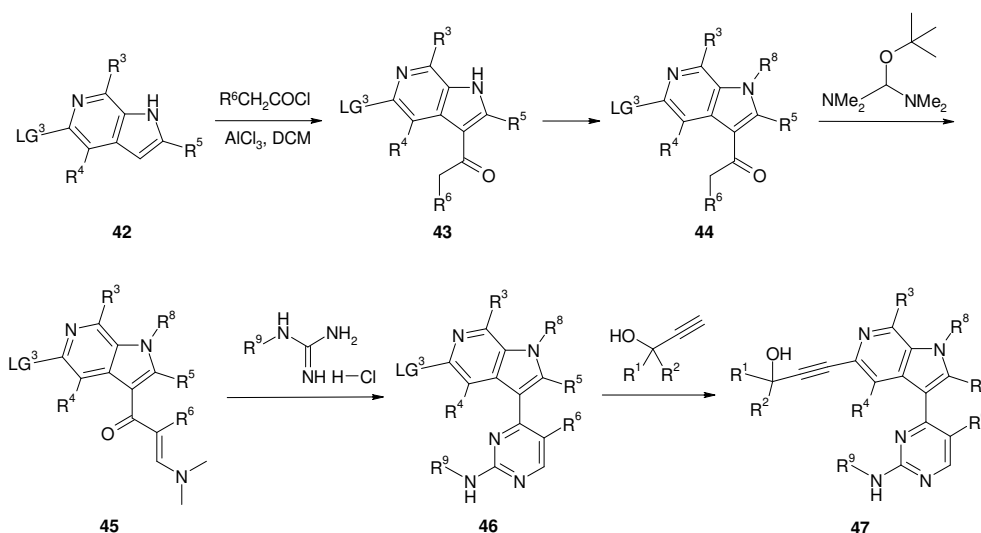
- 5 El Esquema 7 ilustra métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I), en donde R¹-R⁴, R^{5c}, R^{5d}, R⁶ y R⁹ son según se los definió en la Fórmula (I), R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, que aquí se representa por la fórmula **35**, o R⁸ es según se definió en la Fórmula (I), que aquí se representa por la fórmula **37**. El azaindole **29**, en donde LG¹ es un grupo saliente tal como un haluro adecuado, se puede hacer reaccionar con una amina en condiciones de acoplamiento estándar, tal como hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-
10 io 3-óxido (HATU) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) para dar la amida **30**. El tratamiento de **30** con cloruro de aluminio y un cloruro de ácido da cetona **31**, que a su vez puede estar protegido con un grupo adecuado, tal como tosilo por ejemplo para dar el azaindole sustituido en N **32**. El calentamiento del intermediario **32** con *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano da la aminopropenona **33** que, cuando se hace reaccionar con una guanidina adecuada en presencia de una base tal como metóxido de sodio en un solvente prótico, tal como *n*-butanol, con calentamiento, da la aminopirimidina **34**. El grupo aril-LG¹ del compuesto **34** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, Cul y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para dar productos finales tales como **35**. Como alternativa, el intermediario **34** se puede continuar funcionalizando por tratamiento con un electrófilo adecuado en las condiciones apropiadas, tales como un yoduro de C₁₋₆alquilo en presencia de una base adecuada en un solvente apropiado, para dar **36**. Al igual que antes, la unidad aril-LG¹ de **36** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de Sonogashira catalizadas con paladio, usando por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), Cul y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para dar productos finales tales como **37**.

Esquema 8



El Esquema 8 ilustra métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I), en donde R³-R⁵ y R⁷ son hidrógeno y R¹, R², R⁶, R⁸ y R⁹ son según se los definió en la Fórmula (I), que aquí se representa por la fórmula 41. Las aminopirimidinas 7 se pueden funcionalizar en N con un electrófilo adecuado en las condiciones apropiadas, tales como el uso de un haluro de C₁₋₆alquilo en presencia de una base adecuada en un solvente apropiado, para dar 38. El compuesto 38 se puede tratar con *N*-yodosuccinimida en las condiciones apropiadas, tales como en acetonitrilo con calentamiento, para obtener yodopirimidina 39. El compuesto 39 se puede continuar funcionalizando por reacción con un compañero de acoplamiento adecuado R⁶-LG², en donde LG² es un grupo saliente adecuado, en las condiciones apropiadas, por ejemplo usando cianuro cobre con paladio como catalizador donde R⁶ es nitrilo, para dar la pirimidina sustituida 40. La unidad bromuro de arilo de 40 se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, CuI y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para dar productos finales tales como 41.

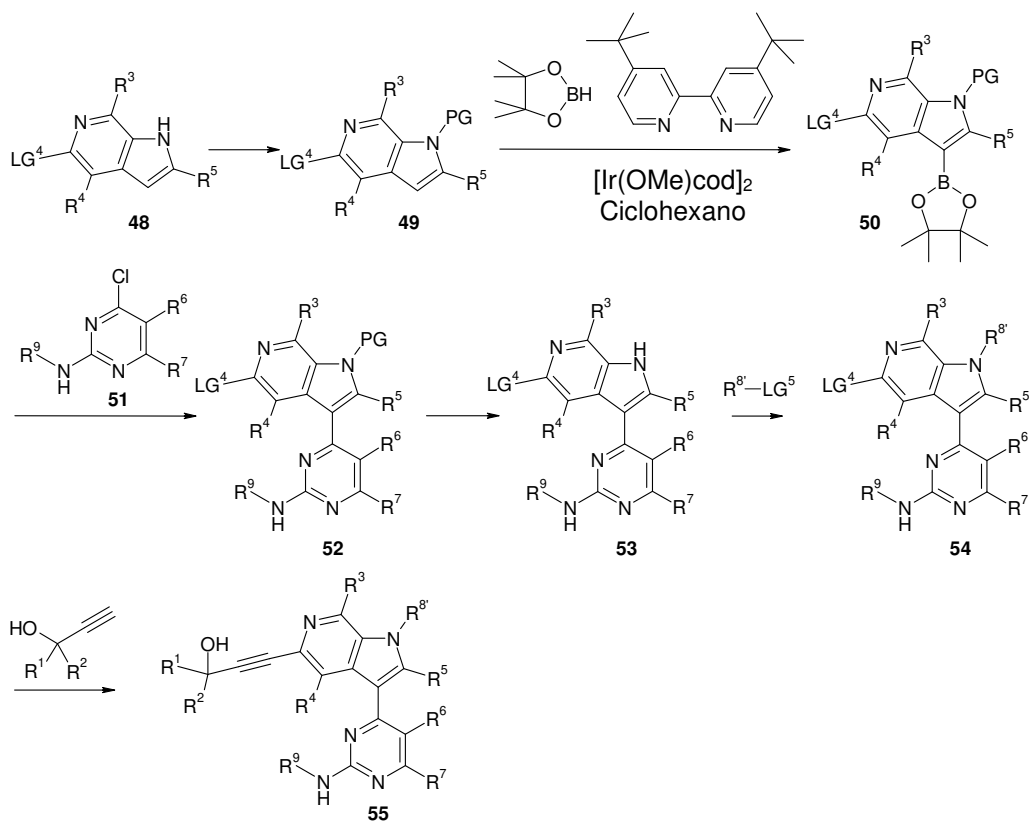
Esquema 9



El Esquema 9 ilustra métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I), en donde R⁷ es hidrógeno, R¹-R⁵, R⁸ y R⁹ son según se los definió en la Fórmula (I) y R⁶ se selecciona entre el grupo de: hidrógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquilo-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b} según se definió en la Fórmula (I), que aquí se representa como los compuestos de la Fórmula 47. El tratamiento del azaindolo 42, en donde LG³ es un grupo saliente tal como un haluro adecuado, con cloruro de aluminio y un cloruro de ácido da la cetona 43, que, a su vez, se puede continuar funcionalizando en N por reacción con un electrófilo adecuado en las condiciones apropiadas, tales como el uso de un haluro de C₁₋₆alquilo en presencia de una base adecuada en un solvente apropiado, para dar 44. EL calentamiento del intermediario 44 con *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano da la aminopropenona 45 que, cuando se hace reaccionar con una guanidina adecuada en presencia de una base tal como metóxido de sodio en un solvente prótico, tal como *n*-butanol, con calentamiento, da la aminopirimidina 46. La unidad aril-LG³ de la aminopirimidina 46 se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de

Sonogashira catalizado con paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, Cul y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para dar productos finales tales como **47**.

Esquema 10



- 5 El Esquema 10 ilustra métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I) en donde R¹-R⁷ y R⁹ son según se los definió en la Fórmula (I), y en donde R^{8'} es según se definió antes; que se denominan aquí compuestos de la Fórmula 55. La protección del azaindol **48**, en donde LG⁴ es un grupo saliente tal como un halógeno adecuado, por tratamiento, por ejemplo, con dicarbonato de di-tert-butilo, da el azaindol **49**, en donde PG es un grupo protector adecuado, por ejemplo del tipo de los carbamatos, por ejemplo carbonato de tert-butilo (Boc). La borilación C-H catalizada por iridio de **49** (por ejemplo en donde [Ir(OMe)cod]₂ significa dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi) iridio(I)) da el boronato **50**. La reacción de **50** con los cloruros de heteroarilo **51** en condiciones de catálisis con paladio da **52** que, después de la desprotección en las condiciones adecuadas, por ejemplo por tratamiento con TFA cuando el grupo protector es Boc, da el intermediario **53**. El intermediario **53** se puede funcionalizar en N por tratamiento con un electrófilo adecuado, tal como LG⁵-R^{8'} en las condiciones adecuadas, en donde LG⁵ es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, mesilato, triflato o halógeno, para obtener los azaindoles sustituidos en N **54**. Como alternativa, el intermediario **53** se puede hacer reaccionar con un reactivo tal como Alk¹-OH en condiciones del tipo de Mitsunobu, en donde Alk¹ representa C₁₋₆alquilo o C₂₋₆alquilo opcionalmente sustituido como en el R⁸ de la Fórmula (I), para obtener los azaindoles sustituidos en N **54**. La unidad aril-LG⁴ en la aminopirimidina **54** se puede hacer reaccionar con alquinos en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, Cul y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, con calentamiento, para dar productos finales tales como **55**

Se podrá apreciar que donde fuera apropiado que existan grupos funcionales, los compuestos de diversas fórmulas o cualquier intermediario usado en su preparación puede ser derivatizado adicionalmente mediante uno o más métodos de síntesis estándar que emplean reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o clivaje. Los abordajes de sustitución particulares incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí utilizando procedimientos de resolución conocidos en el arte. Los compuestos racémicos de la Fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados de las mismas con álcalis. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I) comprende cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Estas formas estereoquímicamente puras también pueden derivar de las

formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, siempre y cuando la reacción sea estereoselectiva.

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario proteger una funcionalidad remota (por ejemplo, una amina primaria o secundaria) de los intermediarios. La necesidad de dicha protección varía según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amina adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección puede ser determinada fácilmente por un especialista en el arte. Por una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando los métodos generales ilustrados en la presente.

Farmacología

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben a la quinasa inductora de NF- κ B (NIK - que también se conoce como MAP3K14). Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden a dichos compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos que incluyen obesidad y diabetes, y trastornos autoinmunes. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento de una malignidad hematológica o un tumor sólido. En una forma de realización específica dicha malignidad hematológica se selecciona entre el grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, linfoma difuso de células B grandes y linfoma de células de manto. En otra forma de realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Los ejemplos de los tipos de cáncer que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, pero de manera no taxativa, a: carcinoma, por ejemplo carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales 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 de células escamosas), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (que también se conoce como gástrico) (por ejemplo tumores estromales gastrointestinales), cerviz, endometrio, tiroides, próstata, o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberante); cáncer de pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células de manto), leucemia de células T /linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas linfoma de Burkitt; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas aguda y crónica, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplástico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (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.

Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para utilizar como medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para utilizar en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de padecer trastornos asociados con las disfunciones de la quinasa inductora de NF- κ B en un mamífero, incluyendo: un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la quinasa inductora de NF- κ B.

También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de padecer trastornos asociados con las disfunciones de la quinasa inductora de NF- κ B en un mamífero, incluyendo a los seres humanos, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o

facilitado por la inhibición de la quinasa inductora de NF-κB.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para utilizar en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades que se mencionaron aquí anteriormente.

- 5 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para utilizar en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades que se mencionaron aquí anteriormente.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las condiciones de enfermedad que se mencionaron aquí anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente a seres humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades que se mencionaron aquí anteriormente.

15 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, se provee un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo a los seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades que se mencionaron aquí anteriormente.

20 Dicho método comprende la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, a animales de sangre caliente, incluyendo a los seres humanos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades que se mencionaron aquí anteriormente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesita.

25 Alguien con experiencia en el arte reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener actividad terapéutica y que dicha cantidad varía dependiendo, entre otras cosas, del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y de la condición del paciente. Generalmente, la cantidad de un compuesto de la presente invención que se debe administrar como agente terapéutico para tratar los trastornos a los que se hace referencia aquí deberá ser determinada en cada caso por el médico a cargo.

30 La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, que aquí también se denomina el ingrediente activo, que es necesario para obtener un efecto terapéutico puede variar sobre una base de caso por caso, por ejemplo con el compuesto en particular, la ruta de administración, la edad y condición de quien la recibe, y el trastorno o enfermedad en particular que esté siendo tratada. El método de tratamiento también puede incluir la administración del ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro tomas por día. En dichos métodos de tratamiento los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente se formulan antes de la administración. Como se describe aquí más adelante, las formulaciones farmacéuticas apropiadas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y que se pueden obtener fácilmente.

35 La presente invención también provee composiciones para prevenir o tratar los trastornos a los que se hace referencia aquí. Dichas composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 Aunque es posible administrar el ingrediente activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no debe ser perjudicial para quien lo recibe.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la tecnología farmacéutica, por ejemplo, usando métodos tales como aquellos que se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences de Gennaro et al. (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: *Pharmaceutical preparations and their Manufacture* [Preparados Farmacéuticos y su Fabricación]). Se combina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como ingrediente activo para formar una mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación que se desea para la administración. Dichas composiciones farmacéuticas se presentan deseablemente como una forma de dosificación unitaria apropiada, preferiblemente, para la administración sistémica tal como la administración oral,

percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, gotas para los ojos o mediante una crema, gel, champú u otro medio similar. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y otros similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones: o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y otros similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean los vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para contribuir a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y otros similares. En las composiciones apropiadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente de humectación apropiado, opcionalmente combinado con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde dichos aditivos no causan efectos perjudiciales significativos sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones que se desean. Dichas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como *spot-on* o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas de dosificación unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. Las formas de dosificación unitaria que se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente se refieren a unidades físicamente diferenciables apropiadas para usar como dosificaciones unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico que se desea en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y otros similares, y múltiples enteros de los mismos.

Los compuestos de la presente se pueden utilizar para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral, o administración tópica tal como por inhalación, spray nasal, gotas para los ojos o mediante una crema, gel, champú u otro medio similar. Los compuestos se administran preferiblemente en forma oral. La dosificación y la frecuencia de administración exacta dependen del compuesto de fórmula (I) en particular que se utilice, de la condición en particular que esté siendo tratada, de la gravedad de la condición que esté siendo tratada, la edad, peso, sexo, extensión del trastorno y la condición física general del paciente en particular así como las otras medicaciones que el individuo pueda estar tomando, como saben bien aquellos con experiencia en el arte. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto que se trate y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las terapias de combinación incluyen la administración de una única dosificación de una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de acuerdo con la presente invención y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación farmacéutica de dosificación separada. Por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agente terapéutico se pueden administrar juntos al paciente como una composición en una única dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas.

Para el tratamiento de las anteriores condiciones, los compuestos de la invención se pueden emplear ser de manera ventajosa en combinación con uno o más agentes medicinales adicionales, más en particular, con otros agentes anticáncer o coadyuvantes en la terapia contra el cáncer. Algunos ejemplos de agentes anticáncer o coadyuvantes (que apoyan a los agentes en la terapia) incluyen pero de manera no taxativa:

- 50 - compuestos de coordinación de platino por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos taxano por ejemplo paclitaxel, partículas de proteína unidas a paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
- 55 - inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan HCl;
- inhibidores de topoisomerasa II tales como derivados antitumorales de epipodofilotoxinas o podofilotoxina por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides de vinca antitumorales por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivados nucleósidos antitumorales por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalán (melphalan), lomustina, altretamina, busulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptoizocina, temozolomida, uracilo;
- derivados antitumorales de antraciclina por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina HCl, valrubicina;
- moléculas que se dirigen hacia el receptor de IGF-1 por ejemplo picropodofilina;
- derivados tetracarcina por ejemplo tetrocarcina A;
- glucocorticoides por ejemplo prednisona;
- anticuerpos por ejemplo trastuzumab (anticuerpo para HER2), rituximab (anticuerpo para CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab, tiuxetano, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógenos o receptor selectivo de estrógenos moduladores 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 bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo accutane;
- inhibidores de la ADN metil transferasa por ejemplo azacitidina o decitabina;
- antifolatos por ejemplo premetrexed disódico;
- antibióticos por ejemplo actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos por ejemplo clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2 por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico,
- agentes de unión a tubulina por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de quinasa (por ejemplo inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de quinasa multi objetivo), inhibidores de mTOR) por ejemplo flavoperidol, imatinib mesilato, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleato, temsirolimus;
- inhibidores de farnesil transferasa por ejemplo tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) por ejemplo butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostat, tricostatina A, vorinostat;
- Inhibidores de la vía de ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN,41 o bortezomib;
- Yondelis;
- inhibidores de telomerasa por ejemplo telomestatina;
- inhibidores de metalproteinasas de matriz por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleuquinas recombinantes por ejemplo aldesleuquina, denileuquina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, PEGinterferón alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- Retinoides, por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido de arsénico;
- Asparaginasa;

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

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

5 - Talidomida, lenalidomida;

- Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, PEGademasa, pegaspargasa, rasburicasa;

- miméticos de BH3 por ejemplo ABT-737;

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

10 - análogos del factor estimulador de colonias por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (por ejemplo darbepoyetina alfa); interleuquina 11; oprelvequina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;

- un inhibidor esteroide del citocromo P450 17-alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.

15 Por lo tanto, un forma de realización de la presente invención se refiere a un producto que contiene un compuesto de acuerdo con la invención como primer ingrediente activo y uno o más agentes anticáncer como ingrediente(s) activo(s) adicional(es), como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o en secuencia, en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

20 Los uno o más agentes medicinales adicionales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo en composiciones separadas o unitarias) o en forma consecutiva en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y una manera que es suficiente para asegurar que se obtenga un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos y las respectivas cantidades y regímenes de dosificación para cada componente de la combinación dependerá del otro agente medicinal y del compuesto de la presente invención en particular que se estén administrando, de su ruta de administración, del tumor en particular que esté siendo tratado y del huésped en particular que esté siendo tratado. Aquellos con experiencia en el arte pueden determinar fácilmente cuáles son el método y el orden de administración óptimos y las cantidades y regímenes de dosificación, usando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información que se da aquí.

30 Una persona con experiencia en el arte puede determinar la proporción en peso entre el compuesto de acuerdo con la presente invención y el uno o más agente(s) anticáncer adicional(es) cuando se administran como una combinación. Dicha proporción y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto en particular de acuerdo con la invención y del (de los) agente(s) anticáncer adicional(es) que se estén utilizando, de la condición en particular que esté siendo tratada, de la gravedad de la condición que esté siendo tratada, la edad, peso, género, dieta, del momento de la administración y de la condición física general del paciente en particular, de la modalidad de administración así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como saben bien aquellos con experiencia en el arte. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto que esté siendo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una proporción en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticáncer puede encontrarse dentro del rango entre 1/10 y 10/1, más en particular entre 1/5 y 5/1, aún más en particular entre 1/3 y 3/1.

40 El compuesto de coordinación de platino se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre 1 y 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo entre 50 y 400 mg/m^2 , en particular para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

45 El compuesto taxano se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre 50 y 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo entre 75 y 250 mg/m^2 , en particular para paclitaxel en una dosificación de entre aproximadamente 175 y 250 mg/m^2 y para el docetaxel de entre aproximadamente 75 y 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

50 El compuesto de camptotecina se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre 0,1 y 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo entre 1 y 300 mg/m^2 , en particular para irinotecan en una dosificación de entre aproximadamente 100 y 350 mg/m^2 y para topotecan en entre aproximadamente 1 y 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

EL derivado antitumoral de podofilotoxina se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre 30 y 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo entre 50 y 250 mg/m^2 , en particular para etopósido en una dosificación de aproximadamente entre 35 y 100 mg/m^2 y para tenipósido en aproximadamente

entre 50 y 250 mg/m² por curso de tratamiento.

El alcaloide antitumoral de vinca se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre 2 y 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, en particular para vinblastina en una dosificación de entre aproximadamente 3 y 12 mg/m², para la vincristina en una dosificación de entre aproximadamente 1 y 2 mg/m², y para vinorelbina en una dosificación de entre aproximadamente 10 y 30 mg/m² por curso de tratamiento.

Los derivados nucleósidos antitumorales se administran de manera ventajosa en una dosificación de entre 200 y 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, por ejemplo entre 700 y 1500 mg/m², en particular para 5-FU en una dosificación de entre 200 y 500mg/m², para la gemcitabina en una dosificación de entre aproximadamente 800 y 1200 mg/m² y para la capecitabina a entre aproximadamente 1000 y 2500 mg/m² por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como la mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran de manera ventajosa en una dosificación de entre 100 y 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, por ejemplo entre 120 y 200 mg/m², en particular para la ciclofosfamida en una dosificación de entre aproximadamente 100 y 500 mg/m², para el clorambucilo en una dosificación de entre aproximadamente 0,1 y 0,2 mg/kg, para la carmustina en una dosificación de entre aproximadamente 150 y 200 mg/m², y para la lomustina en una dosificación de entre aproximadamente 100 y 150 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral antraciclina se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre 10 y 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, por ejemplo entre 15 y 60 mg/m², en particular para doxorubicina en una dosificación de entre aproximadamente 40 y 75 mg/m², para daunorrubicina en una dosificación de entre aproximadamente 25 y 45mg/m², y para idarrubicina en una dosificación de entre aproximadamente 10 y 15 mg/m² por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre aproximadamente 1 y 100 mg diariamente dependiendo del agente en particular y la condición que esté siendo tratada. El tamoxifeno se administra de manera ventajosa en forma oral en una dosificación de entre 5 y 50 mg, preferiblemente entre 10 y 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para obtener y conservar un efecto terapéutico. El toremifeno se administra de manera ventajosa en forma oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para obtener y conservar un efecto terapéutico. El anastrozol se administra de manera ventajosa en forma oral en una dosificación de aproximadamente 1mg una vez al día. El droloxifeno se administra de manera ventajosa en forma oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra de manera ventajosa en forma oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra de manera ventajosa en forma oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran de manera ventajosa en una dosificación de entre aproximadamente 1 y 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, o como sea habitual en el arte, si se debe hacer de una manera diferente. El trastuzumab se administra de manera ventajosa en una dosificación de entre 1 y 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, en particular entre 2 y 4 mg/m² por curso de tratamiento.

Dichas dosificaciones se pueden administrar por ejemplo una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que se puede repetir por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

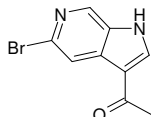
Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

40 Ejemplos

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la presente invención. A no ser que se especifique otra cosa, todas las materias primas se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin mayor purificación.

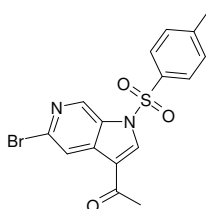
Aquí, el término 'Ac' significa acetilo, 'Me' significa metilo, 'DIPEA' significa diisopropiletilamina, 'HPLC' significa Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento, 'DCM' significa diclorometano, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'DMSO' significa dimetilsulfóxido, 'Et₂O' significa dietil éter, 'HATU' significa hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo 3-óxido, 'HPLC' significa cromatografía líquida de alto rendimiento, 'LCMS' significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, 'MeOH' significa metanol, 'MTBE' significa metil *tert*-butil éter, 'NMP' significa *N*-metil-2-pirrolidona, 'Rt' significa tiempo de retención, 'TLC' significa cromatografía en capa fina, 'RT' significa temperatura ambiente, 'SCX-2' significa una columna de intercambio de cationes de sílice ISOLUTE® modificado con ácido propilsulfónico fuerte (SCX) y 'SFC' significa cromatografía de fluido supercrítico.

Cuando en los siguientes Ejemplos los intermedios o compuestos se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción de un Ejemplo descrito completamente, esto significa que el intermedio o compuesto se preparó mediante un protocolo de reacción análogo (pero no necesariamente idéntico) al del Ejemplo al que se hace referencia.

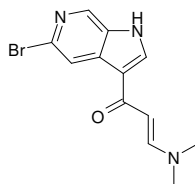
Preparación de intermediariosEjemplo A1a) Preparación del intermediario 1

- 5 Una mezcla agitada de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2.00 g, 10.2 mmol) en DCM anhidro (65 ml) a temperatura ambiente se trató en porciones con cloruro de aluminio (2.70 g, 20.3 mmol). Luego de agitar durante 15 minutos, la mezcla se trató por goteo con cloruro de acetilo (1.44 ml, 20.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se trató cuidadosamente con MeOH hasta no observarse más efervescencia. La mezcla luego se concentró al vacío y el residuo se particionó entre hidróxido de sodio acuoso 2.0 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O para dar el producto deseado (2.12 g, 87%).

LCMS (Método B): Rt = 2.29 min, m/z [M+H]⁺ = 239/241

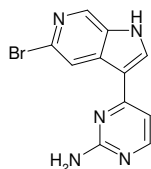
b) Preparación del intermediario 2

- 15 Una mezcla agitada del intermediario 1 (2.12 g, 8.87 mmol), cloruro de 4-metilbencensulfonilo (1.86 g, 9.76 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3.08 ml, 17.7 mmol) y DCM anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se trató con 4-dimetilaminopiridina (0.01 g, 0.09 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:99 en volumen), para dar el producto deseado (3.14 g, 90%).
- 20 LCMS (Método C): Rt = 3.91 min, m/z [M+H]⁺ = 393/395

Ejemplo A2a) Preparación del intermediario 3

- 25 Una mezcla agitada del intermediario 2 (0.98 g, 2.50 mmol) y *tert*-butoxi-bis(dimetilamino)metano (1.03 ml, 5.0 mmol) se calentó a 100 °C durante 2.5 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 18 horas. Se agregó una segunda alícuota de *tert*-butoxi-bis(dimetilamino)metano (0.52 ml, 2.50 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un semisólido color marrón (1.40 g).

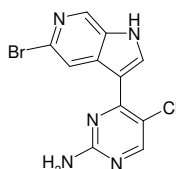
LCMS (Método D): Rt = 2.04 min, m/z [M+H]⁺ = 294/296

b) Preparación del intermediario 4

5 Una mezcla agitada de clorhidrato de guanidina (2.38 g, 25.0 mmol) y 1-butanol (9.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató en porciones con metóxido de sodio (1.35 g, 25.0 mmol). Luego de agitar durante 30 minutos, se agregó una suspensión del intermediario 3 (1.40 g, 4.75 mmol) en 1-butanol (8.0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla de EtOAc y MeOH (9:1 en volumen). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituroó con Et₂O para dar el producto deseado un sólido color beige (0.47 g, 64% al cabo de dos pasos).

LCMS (Método D): Rt = 1.51 min, m/z [M+H]⁺ = 290/292

c) Preparación del intermediario 5

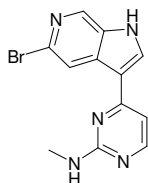


10 Una solución del intermediario 4 (0.47 g, 1.62 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0.22 g, 1.62 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 85 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el producto deseado como un sólido incoloro (0.24 g, 46%).

LCMS (Método C): Rt = 2.58 min, m/z [M+H]⁺ = 324/326

15 Ejemplo A3

a) Preparación del intermediario 6

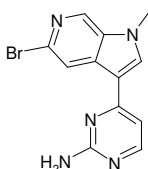


20 Una mezcla agitada de clorhidrato de *N*-metilguanidina (1.99 g, 18.2 mmol) y 1-butanol (8.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (0.98 g, 18.2 mmol). Luego de agitar durante 30 minutos, la mezcla se trató con una suspensión del intermediario 3 (1.05 g, 3.57 mmol) en 1-butanol (3.0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo en forma secuencial con EtOAc y una mezcla de EtOAc y MeOH (9:1 en volumen). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y EtOAc (0:1 a 1:9 en volumen), y luego se trituroó con Et₂O para dar el producto deseado (0.12 g, 22%).

LCMS (Método C): Rt = 1.88 min, m/z [M+H]⁺ = 304/306

Ejemplo A4

a) Preparación del intermediario 7



30 Una mezcla del intermediario 4 (0.11 g, 0.38 mmol), yoduro de metilo (0.03 ml, 0.42 mmol), carbonato de potasio (0.10 g, 0.76 mmol) y DMF (2.0 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (0.12 g, 100%).

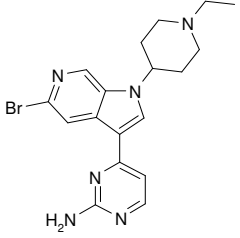
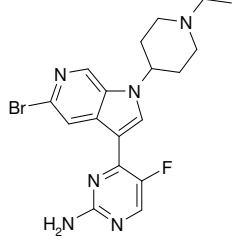
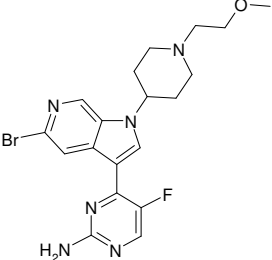
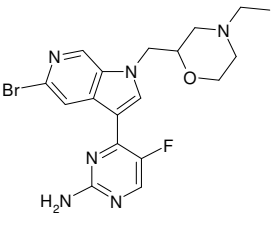
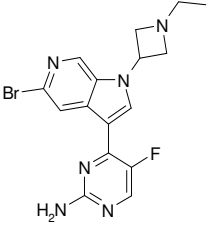
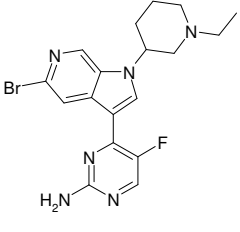
LCMS (Método D): Rt = 1.67 min, m/z [M+H]⁺ = 304/306

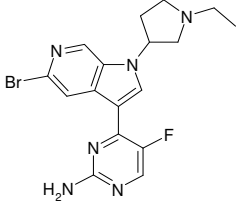
35 Los intermediarios 8 a 15, 25 a 32, y 162 a 165 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A4 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 1).

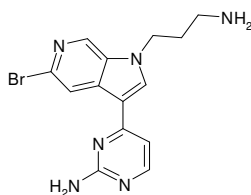
Tabla 1:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
8		a) Intermediario 4 b) 3-Bromometil-tetrahidrofurano	Rt = 2.13 min, m/z [M+H] ⁺ = 374/376 (Método D)
9		a) Intermediario 4 b) clorhidrato de 4-(2-Cloroetil)- morfolina	Rt = 2.07 min, m/z [M+H] ⁺ = 403/405 (Método D)
10		a) Intermediario 5 b) 2-Bromoetanol	Rt = 2.17 min, m/z [M+H] ⁺ = 368/370 (Método D)
11		a) Intermediario 4 b) tert-butiléster de ácido (3- Bromopropil)carbámico	Rt = 1.32 min, m/z [M+H] ⁺ = 447/449 (Método C)
12		a) Intermediario 4 b) 2-Bromoetanol	Rt = 1.67 min, m/z [M+H] ⁺ = 334/336 (Método B)
13		a) Intermediario 4 b) 2-Bromoetilmetiléter	Rt = 1.83 min, m/z [M+H] ⁺ = 348/350 (Método B)
14		a) Intermediario 4 b) 2,2-Dimetil-oxirano	Rt = 1.70 min, m/z [M+H] ⁺ = 362/364 (Método D)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
15		a) Intermediario 4 b) oxetan-3-ilmetiléster de ácido toluen-4-sulfónico	Rt = 1.85 min, m/z [M+H] ⁺ = 360/362 (Método A)
25		a) Intermediario 4 b) 3-Cloro(N-metil)-propanamida	Rt = 1.73 min, m/z [M+H] ⁺ = 375/377 (Método C)
26		a) Intermediario 123 b) 2,2-Dimetil-oxirano	Rt = 1.85 min, m/z [M+H] ⁺ = 332/334 (Método C)
27		a) Intermediario 4 b) 3-Cloro(N,N-dimetil)propanamida	Rt = 1.85 min, m/z [M+H] ⁺ = 389/391 (Método C)
28		a) Intermediario 119 b) ioduro de metilo	Rt = 0.34 min, m/z [M+H] ⁺ = 387/389 (Método C)
29		a) Intermediario 119 b) 2-iodopropano	Rt = 1.57 min, m/z [M+H] ⁺ = 415/417 (Método C)

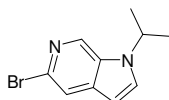
Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
30		a) Intermediario 119 b) yoduro de etilo	Rt = 1.62 min, m/z [M+H] ⁺ = 401/403 (Método B)
31		a) Intermediario 120 b) yoduro de etilo	Rt = 1.60 min, m/z [M+H] ⁺ = 419/421 (Método C)
32		a) Intermediario 120 b) 1-Bromo-2-metoxi-etano	Rt = 1.83 min, m/z [M+H] ⁺ = 449/451 (Método C)
162		a) Intermediario 161 b) yoduro de etilo	Rt = 1.86 min, m/z [M+H] ⁺ = 435/437 (Método C)
163		a) Intermediario 121 b) yoduro de etilo	Rt = 1.75 min, m/z [M+H] ⁺ = 391/393 (Método C)
164		a) Intermediario 171 b) yoduro de etilo	Rt = 1.89 min, m/z [M+H] ⁺ = 419/421 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
165		a) Intermediario 128 b) ioduro de etilo	Rt = 1.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 405/407 (Método C)

Ejemplo A5a) Preparación del intermediario 16

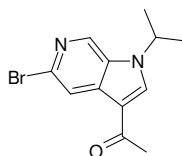
- 5 Una solución agitada del intermediario 11 (0.17 g, 0.50 mmol) en DCM (3.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con ácido trifluoroacético (0.39 ml, 5.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido color amarillo pálido (0.13 g, 96%).

LCMS (Método C): Rt = 1.32 min, m/z [M+H]⁺ = 347/349

10 Ejemplo A6a) Preparación del intermediario 17

- 15 Una solución agitada de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2.0 g, 10.2 mmol) en DMF anhidro (80 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató en porciones con hidruro de sodio (0.49 g, 12.2 mmol, 60% en aceite mineral). Luego de agitar durante 20 minutos, se agregó 2-iodopropano (1.1 ml, 11.2 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (1:9 a 1:1 en volumen), para dar el producto deseado como un aceite marrón (1.87 g, 77%).

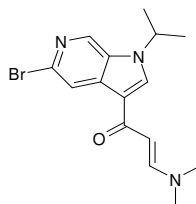
- 20 LCMS (Método C): Rt = 3.19 min, m/z [M+H]⁺ = 239/241

b) Preparación del intermediario 18

- 25 Una mezcla agitada del intermediario 17 (1.87 g, 7.81 mmol), cloruro de aluminio (2.08 g, 15.6 mmol) y DCM anhidro (40 ml) a temperatura ambiente se trató por goteo con cloruro de acetilo (1.1 ml, 15.6 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató en forma secuencial con MeOH (2.0 ml), hidróxido de amonio acuoso (10 ml) y agua. La fase acuosa separada se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (1:9 a 1:0 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido color amarillo pálido (1.67 g, 76%).

- 30 LCMS (Método B): Rt = 2.88 min, m/z [M+H]⁺ = 281/283

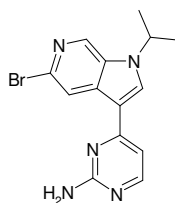
c) Preparación del intermediario 19



5 Una mezcla del intermediario 18 (1.66 g, 5.92 mmol) y *tert*-butoxi-bis(dimetilamino)metano (2.44 ml, 11.8 mmol) se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un sólido color amarillo pálido (1.99 g, 100%).

LCMS (Método C): Rt = 2.80 min, m/z [M+H]⁺ = 336/338

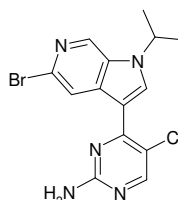
d) Preparación del intermediario 20



10 Una mezcla agitada de clorhidrato de guanidina (5.65 g, 59.2 mmol) y 1-butanol (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató en porciones con metóxido de sodio (3.20 g, 59.2 mmol). Luego de agitar durante 30 minutos, se agregó el intermediario 19 (1.99 g, 5.92 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O para dar el producto deseado como un sólido incoloro (1.77 g, 90%).

15 LCMS (Método C): Rt = 2.04 min, m/z [M+H]⁺ = 332/334

e) Preparación del intermediario 21



20 Una mezcla del intermediario 20 (0.50 g, 1.45 mmol), *N*-clorosuccinimida (0.19 g, 1.45 mmol) y acetonitrilo (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó a 85 °C durante 3.5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y DCM (1:4 en volumen). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron con el sólido recuperado mediante la filtración y la mezcla se concentró al vacío. La purificación del residuo por trituración con Et₂O, seguida por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y DCM (1:9 a 1:4 en volumen), dio el producto deseado como un sólido blanco opaco que contenía trazas de succinimida. El sólido se disolvió en EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco opaco (0.42 g, 79%).

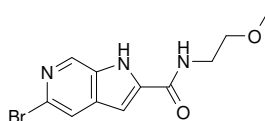
25 LCMS (Método B): Rt = 3.17 min, m/z [M+H]⁺ = 366/368

30 Los intermediarios 22 a 24 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 21 usando el material de partida apropiado (Tabla 2).

Tabla 2:

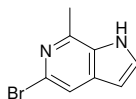
Intermediario	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
---------------	------------	---------------------	------------------

22		Intermediario 14	$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8.85 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.68-8.67 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.12 (s, 6H).
23		Intermediario 13	LCMS (Método B): $R_t = 2.83$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382/384$
24		Intermediario 90	LCMS (Método C): $R_t = 3.10$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410/412/414$

Ejemplo A7a) Preparación del intermediario 33

5 Una mezcla agitada de ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (0.50 g, 2.07 mmol), HATU (0.94 g, 2.48 mmol), DIPEA (0.79 ml, 4.55 mmol) y DMF (40.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con 2-metoxietilamina (0.32 ml, 3.73 mmol). Luego de agitar durante 18 horas, la mezcla se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional por trituración con DCM dio el producto deseado como un sólido blanco (0.28 g, 46%).

10 LCMS (Método D): $R_t = 2.20$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298/300$

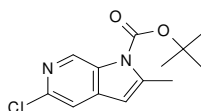
Ejemplo A8a) Preparación del intermediario 34

15 Una solución agitada de 6-bromo-2-metil-3-nitro-piridina (0.25 g, 1.15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (11.5 ml) bajo una atmósfera de argón a -40 °C se trató con solución de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano 1.0 M (3.46 ml, 3.46 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (11.5 ml) y se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:1 en volumen), para dar el producto deseado como una goma color amarillo (0.07 g, 25%).

20

LCMS (Método B): $R_t = 1.84$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211/213$

Ejemplo A9a) Preparación del intermediario 35



- 5 Una suspensión agitada de 5-cloro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0.40 g, 2.41 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se trató en forma secuencial con 4-dimetilaminopiridina (0.02 g, 0.14 mmol), trietilamina (0.67 ml, 4.8 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (0.63 g, 2.89 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se particionó entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.58 g, 90%).

LCMS (Método B): Rt = 3.98 min, m/z [M+H]⁺ = 267/269

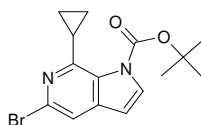
- 10 Los intermediarios 36 a 38 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A9 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 3).

Tabla 3:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
36		Imidazolidin-2,4-diona	
37		Intermediario 34	Rt = 4.16 min, m/z [M+H] ⁺ = 311/313 (Método C)
38		5,7-Dibromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	Rt = 4.20 min, m/z [M+H] ⁺ = 375/377/379 (Método B)

Ejemplo A10

a) Preparación del intermediario 39

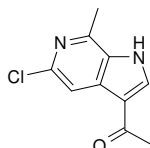


- 15 Una suspensión agitada del intermediario 38 (1.38 g, 3.67 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.21 g, 0.184 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (14 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con solución de bromuro de ciclopropilzinc en tetrahidrofurano 0.5 M (11.0 ml, 5.51 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla se particionó entre EtOAc y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y pentano (0:1 a 2:3 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.91 g, 74%).

LCMS (Método C): Rt = 4.61 min, m/z [M+H]⁺ = 337/339

Ejemplo A11

- 25 a) Preparación del intermediario 40

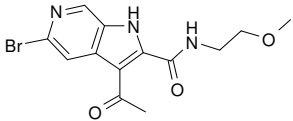
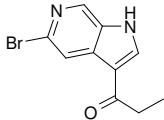
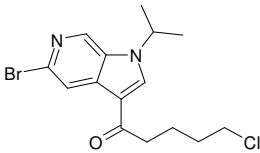
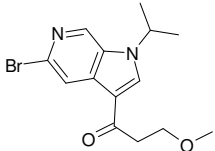


Una mezcla agitada de 5-cloro-7-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0.95 g, 5.71 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (33.3 ml) a temperatura ambiente se trató en porciones con cloruro de aluminio (1.52 g, 11.4 mmol). Luego de agitar durante 15 minutos, la mezcla se trató por goteo con cloruro de acetilo (0.81 ml, 11.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se trató cuidadosamente con MeOH hasta no observarse más efervescencia. La mezcla luego se concentró al vacío y el residuo se particionó entre solución acuosa de hidróxido de sodio 2.0 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto deseado (1.06 g, 78%).

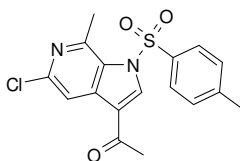
LCMS (Método B): Rt = 2.25 min, m/z [M+H]⁺ = 209/211

Los intermediarios 41 a 43 y 188 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 40 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 4).

Tabla 4:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
41		a) Intermediario 33 b) Cloruro de acetilo	Rt = 2.70 min, m/z [M+H] ⁺ = 340/342 (Método C)
42		a) 5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina b) Cloruro de propionilo	Rt = 2.63 min, m/z [M+H] ⁺ = 253/255 (Método C)
43		a) Intermediario 17 b) cloruro de 5-cloro-pentanoilo	
188		a) Intermediario 17 b) cloruro de 3-metoxi-propionilo	Rt = 3.02 min, m/z [M+H] ⁺ = 325/327 (Método C)

b) Preparación del intermediario 44



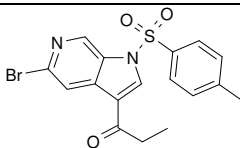
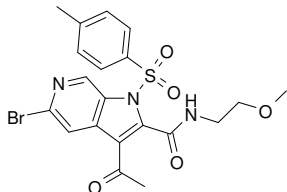
Una mezcla agitada del intermediario 40 (1.06 g, 5.08 mmol), cloruro de 4-metilbencensulfonilo (1.06 g, 5.59 mmol), DIPEA (1.77 ml, 10.2 mmol) y DCM anhidro (51.6 ml) a temperatura ambiente se trató con 4-dimetilaminopiridina (0.06 g, 0.51 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y luego se particionó entre agua y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 3:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco opaco (1.36 g, 74%).

LCMS (Método B): Rt = 3.90 min, m/z [M+H]⁺ = 363/365

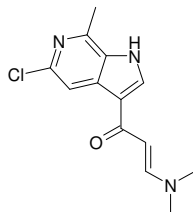
Los intermediarios 45 y 46 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 44 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 5).

Tabla 5:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
---------------	------------	-----------------------	------------

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
45		Intermediario 42	Rt = 4.20 min, m/z [M+H] ⁺ = 407/409 (Método B)
46		Intermediario 41	Rt = 3.61 min, m/z [M+H] ⁺ = 494/496 (Método C)

c) Preparación del intermediario 47

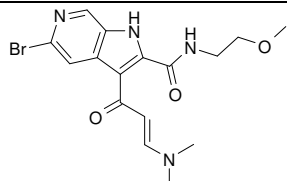
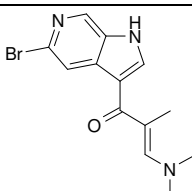
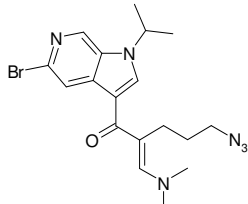


5 Una mezcla agitada del intermediario 40 (1.36 g, 3.75 mmol) y *tert*-butoxi bis(dimetilamino)metano (3.09 ml, 14.9 mmol) se calentó a 100 °C durante 3.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un semisólido color marrón (0.99 g, 100%).

LCMS (Método B): Rt = 2.10 min, m/z [M+H]⁺ = 264/266

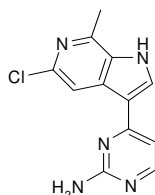
Los intermediarios 48 a 50 y 180 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 47 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 6).

Tabla 6:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
48		Intermediario 41	Rt = 2.61 min, m/z [M+H] ⁺ = 395/397 (Método C)
49		Intermediario 42	
50		Intermediario 55	

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
180		Intermediario 188	

d) Preparación del intermediario 51



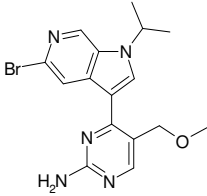
5 Una mezcla agitada de clorhidrato de guanidina (3.58 g, 37.5 mmol) y 1-butanol (38 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató en porciones con metóxido de sodio (2.02 g, 37.5 mmol). Luego de agitar durante 30 minutos, se agregó una suspensión del intermediario 47 (0.99 g, 37.5 mmol) en 1-butanol (18.0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituroó con Et₂O para dar el producto deseado como un sólido marrón (0.61 g, 63%).

10 LCMS (Método B): Rt = 1.67 min, m/z [M+H]⁺ = 260/262

Los intermediarios 52 a 54 y 181 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 51 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 7).

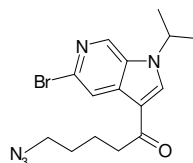
Tabla 7:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
52		a) Intermediario 48 b) Clorhidrato de guanidina	Rt = 2.31 min, m/z [M+H] ⁺ = 391/393 (Método C)
53		a) Intermediario 49 b) Clorhidrato de guanidina	Rt = 1.73 min, m/z [M+H] ⁺ = 304/306 (Método C)
54		a) Intermediario 50 b) Clorhidrato de guanidina	

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
181		a) Intermediario 180 b) Clorhidrato de guanidina	Rt = 2.28 min, m/z [M+H] ⁺ = 376/378 (Método B)

Ejemplo A12

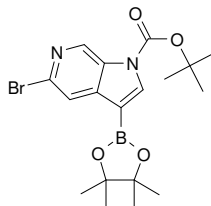
a) Preparación del intermediario 55



- 5 Una mezcla del intermediario 43 (0.3 g, 0.84 mmol), azida de sodio (0,1g, 1.5 mmol), ioduro de sodio (cantidad catalítica) y DMF (15 ml) se agitó a 55 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto deseado (0.3 g, 97%).

Ejemplo A13

a) Preparación del intermediario 56

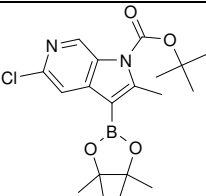


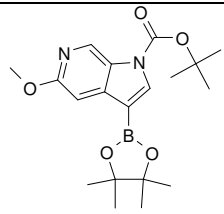
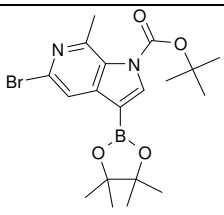
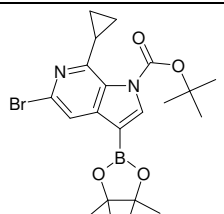
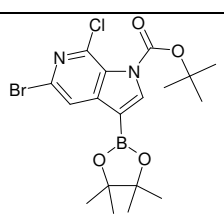
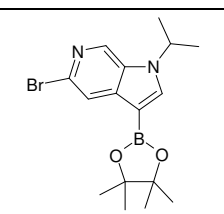
- 10 Una mezcla desgasificada de tert-butiléster de ácido 5-bromo-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico (0.10 g, 0.34 mmol), 4,4,-di-*tert*-butil-2,2-dipiridilo (9.0 mg, 0.03 mmol) y ciclohexano (2.5 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató en forma secuencial con di- μ -metoxobis(1,5-ciclooctadien)diiridio (0.01 g, 0.02 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.24 ml, 1.69 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco.
- 15

LCMS (Método B): Rt = 4.83 min, m/z [M+H]⁺ = 423/425

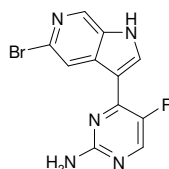
Los intermediarios 57 a 61 y 182 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 56 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 8).

- 20 Tabla 8:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
57		Intermediario 35	Rt = 4.98 min, m/z [M+H] ⁺ = 393 /395 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
58		tert-butiléster de ácido 5-Metoxi-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico	Rt = 4.64 min, m/z [M+H-t-Bu] ⁺ = 319 (Método C)
59		Intermediario 37	Rt = 5.05 min, m/z [M+H] ⁺ = 381/383 (Método C)
60		Intermediario 39	Rt = 5.32 min, m/z [M-(tBu)+H] ⁺ = 407/409 (Método C)
61		tert-butiléster de ácido 5-Bromo-7-cloro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxílico	Rt = 5.01 min, m/z [M+H] ⁺ = 457/459 (Método B)
182		Intermediario 17	Rt = 4.18 min, m/z [M+H] ⁺ = 365/367 (Método C)

b) Preparación del intermediario 62



5 Una mezcla del intermediario 56 (0.36 g, 0.84 mmol), 4-cloro-5-fluoropirimidin-2-amina (0.10 g, 0.67 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.08 g, 0.07 mmol), carbonato de sodio (1.01 ml, 2.02 mmol), tolueno (12.5 ml) y MeOH (1.5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 85 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:0 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido color amarillo (0.09 g, 36%).

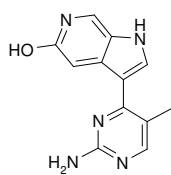
LCMS (Método C): Rt = 2.26 min, m/z [M+H]⁺ = 308/310

10 Los intermediarios 63 a 71, 183 y 184 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 62 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 9).

Tabla 9:

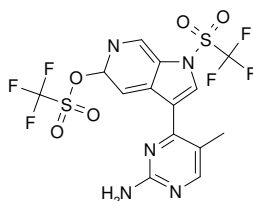
Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
63		a) Intermediario 57 b) 4-Cloro-pirimidin-2-ilamina	Rt = 3.07 min, m/z [M+H] ⁺ = 360/362 (Método C)
64		a) Intermediario 56 b) (4-Cloro-pirimidin-2-il)-etilamina	Rt = 2.03 min, m/z [M+H] ⁺ = 318/320 (Método A)
65		a) Intermediario 58 b) 4-Cloro-5-metil-pirimidin-2-ilamina	Rt = 2.78 min, m/z [M+H] ⁺ = 356 (Método B)
66		a) Intermediario 56 b) 4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamina	Rt = 2.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 358/360 (Método C)
67		a) Intermediario 56 b) 4-Cloro-6-metil-pirimidin-2-ilamina	Rt = 1.72 min, m/z [M+H] ⁺ = 304/306 (Método C)
68		a) Intermediario 59 b) 4-Cloro-5-fluoro-pirimidin-2-ilamina	Rt = 4.02 min, m/z [M+H] ⁺ = 422/424 (Método C)
69		a) Intermediario 56 b) 2,4-Dicloro-5-fluoro-pirimidina	Rt = 4.52 min, m/z [M+H] ⁺ = 427-430 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
70		a) Intermediario 60 b) 4-Cloro-5-fluoro-pirimidin-2-ilamina	Rt = 4.52 min, m/z [M+H] ⁺ = 448/450 (Método C)
71		a) Intermediario 61 b) 4-Cloro-5-fluoro-pirimidin-2-ilamina	Rt = 4.14 min, m/z [M+H] ⁺ = 442 (Método C)
183		a) Intermediario 182 b) 4-Cloro-5-fluoro-pirimidin-2-ilamina	Rt = 2.90 min, m/z [M+H] ⁺ = 350/352 (Método C)
184		a) Intermediario 182 b) 4-Cloro-5-metoxi-pirimidin-2-ilamina	Rt = 2.21 min, m/z [M+H] ⁺ = 362/364 (Método C)

Ejemplo A14**a) Preparación del intermediario 72**

5 Una mezcla del intermediario 65 (0.17 g, 0.49 mmol), solución acuosa de ácido bromhídrico 48% (1.24 ml, 7.38 mmol) y ácido acético glacial (3.5 ml) se agitó a 110 °C durante 2 horas y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se agitó a 110 °C durante otras 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron mediante filtración. La purificación mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen), dio el producto deseado como un sólido color amarillo (0.09 g, 71%).

10 LCMS (Método D): Rt = 0.29 min, m/z [M+H]⁺ = 242

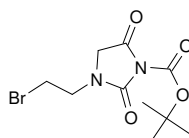
b) Preparación del intermediario 73

Una solución del intermediario 72 (0.08 g, 0.35 mmol), trietilamina (0.24 ml, 1.76 mmol) y *N*-fenilbis(trifluorometansulfonimida) (0.31 g, 0.880 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto deseado (0.18 g, 100%).

5 LCMS (Método C): Rt = 4.00 min, m/z [M+H]⁺ = 506

Ejemplo A15

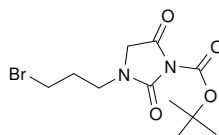
a) Preparación del intermediario 74



10 Una mezcla del intermediario 36 (0.23 g, 1.16 mmol), 1,2-dibromoetano (0.11 ml, 1.28 mmol), carbonato de potasio (0.53 g, 3.86 mmol) y DMF (4.6 ml) se agitó a 50 °C durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 3:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco (229 mg, 64%).

Ejemplo A16

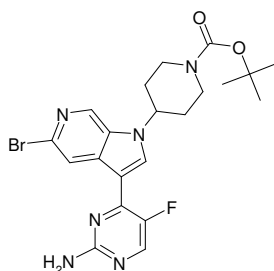
15 Preparación del intermediario 75



20 Una mezcla del intermediario 36 (0.25 g, 1.25 mmol), 1,3-dibromopropano (0.14 ml, 1.37 mmol), carbonato de potasio (0.57 g, 4.12 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 3:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido incoloro (0.22 g, 56%).

Ejemplo A17

a) Preparación del intermediario 76

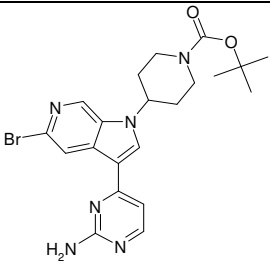
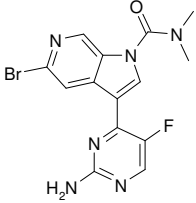
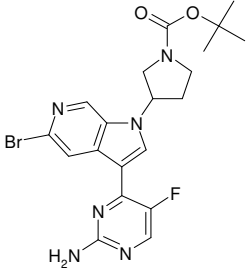
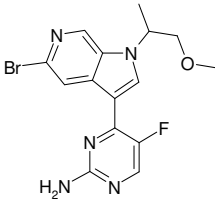
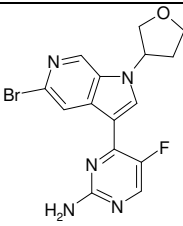
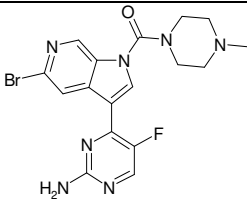


25 Una solución agitada del intermediario 62 (0.81 g, 2.63 mmol) en DMF anhidro (25 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se trató en porciones con hidruro de sodio (0.32 g, 7.89 mmol, 60% en aceite mineral). Luego de agitar durante 30 minutos, se agregó tert-butiléster de ácido 4-metansulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (1.28 g, 4.6 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua y se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido color amarillo (0.53 g, 41%).

LCMS (Método C): Rt = 3.44 min, m/z [M+H]⁺ = 491/493

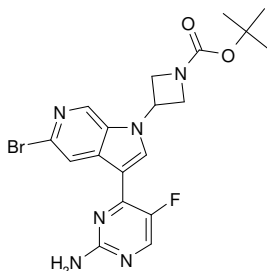
35 Los intermediarios 77 a 79 y 166 a 168 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A17 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 10).

Tabla 10:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
77		a) Intermediario 4 b) tert-butiléster de ácido 4-Metansulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico	Rt = 2.52 min, m/z [M+H] ⁺ = 473/475 (Método C)
78		a) Intermediario 62 b) cloruro de dimetil-carbamilo	Rt = 2.61 min, m/z [M+H] ⁺ = 379/381 (Método B)
79		a) Intermediario 62 b) tert-butiléster de ácido 3-Metansulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico	Rt = 3.28 min, m/z [M+H] ⁺ = 477 (Método C)
166		a) Intermediario 62 b) 1-Metoxipropan-2-il-metansulfonato	Rt = 2.81 min, m/z [M+H] ⁺ = 380/382 (Método B)
167		a) Intermediario 62 b) tetrahidro-furan-3-iléster de ácido metansulfónico	Rt = 2.56 min, m/z [M+H] ⁺ = 378/380 (Método C)
168		a) Intermediario 62 b) cloruro de 4-Metil-piperazin-1-carbonilo	Rt = 2.29 min, m/z [M+H] ⁺ = 436/438 (Método C)

Ejemplo A18

a) Preparación del intermediario 96

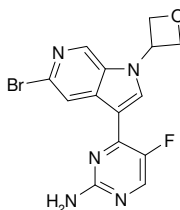


5 Una mezcla del intermediario 62 (0.50 g, 1.62 mmol), tert-butiléster de ácido 3-iodo-azetidín-1-carboxílico (0.64 g, 2.27 mmol), carbonato de cesio (1.19 g, 3.65 mmol) y DMF (14 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco en MeOH 2.0 M y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco opaco (0.50 g, 66%).

LCMS (Método A): Rt = 3.30 min, m/z [M+H]⁺ = 463/465

10 Ejemplo A19

a) Preparación del intermediario 100



15 Una mezcla del intermediario 62 (0.50 g, 1.62 mmol), 3-iodo-oxetano (1.45 g, 7.86 mmol), carbonato de cesio (2.11 g, 6.48 mmol) y DMF (0.95 ml) se calentó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un sólido color amarillo pálido (0.32 g, 55%).

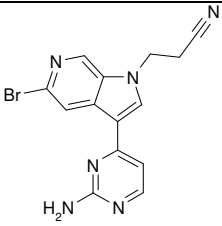
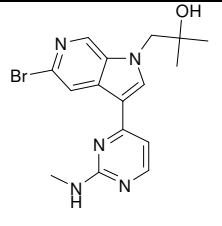
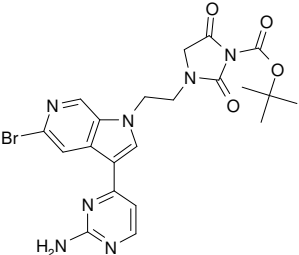
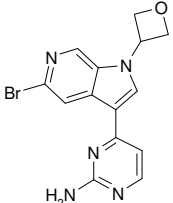
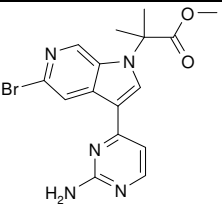
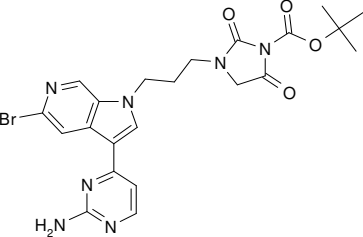
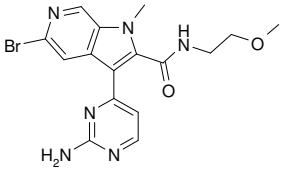
LCMS (Método C): Rt = 2.49 min, m/z [M+H]⁺ = 364/366

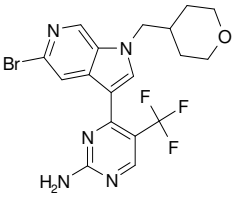
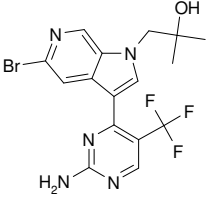
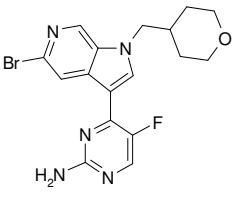
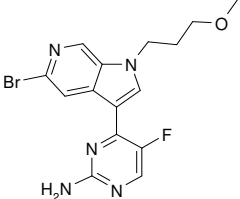
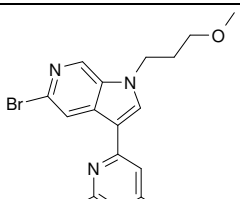
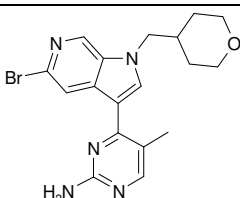
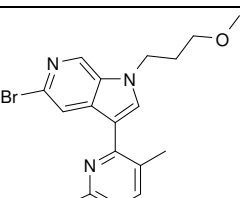
Los intermediarios 80 a 116, 160, 169, 170, 176, 185, 193, 194 y 195 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A19 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 11).

20 Tabla 11:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
80		a) Intermediario 4 b) 2-Cloro- <i>N</i> -isopropilacetamida	Rt = 0,30/1.87 min, m/z [M+H] ⁺ = 375/377 (Método A)
81		a) Intermediario 62 b) 2-Bromoetilmetiléter	Rt = 2.65 min, m/z [M+H] ⁺ = 366/368 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
82		a) Intermediario 62 b) 2,2-Dimetil-oxirano	Rt = 2.41 min, m/z [M+H] ⁺ = 380/382 (Método A)
83		a) Intermediario 4 b) tert-butiléster de ácido 4-Bromometil-piperidin-1-carboxílico	Rt = 2.32 min, m/z [M+H] ⁺ = 487/489 (Método D)
84		a) Intermediario 4 b) 4-Bromo-2-metilbutanol	Rt = 1.60 min, m/z [M+H] ⁺ = 376/378 (Método D)
85		a) Intermediario 4 b) tert-butiléster de ácido 3-iodo-azetidin-1-carboxílico	Rt = 2.39 min, m/z [M+H] ⁺ = 445/447 (Método B)
86		a) Intermediario 4 b) 1-Bromo-3-metoxipropano	Rt = 1.73 min, m/z [M+H] ⁺ = 362/364 (Método C)
87		a) Intermediario 4 b) 4-Bromometil-tetrahidro-pirano	Rt = 1.78 min, m/z [M+H] ⁺ = 388/390 (Método C)
88		a) Intermediario 4 b) Cloro-acetonitrilo	Rt = 1.85 min, m/z [M+H] ⁺ = 329/331 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
89		a) Intermediario 4 b) 3-Cloro-propionitrilo	Rt = 1.81 min, m/z [M+H] ⁺ = 343/345 (Método C)
90		a) Intermediario 6 b) 2,2-Dimetil-oxirano	Rt = 2.01 min, m/z [M+H] ⁺ = 376/378 (Método C)
91		a) Intermediario 4 b) Intermediario 74	Rt = 2.22 min, m/z [M+H] ⁺ = 516/518 (Método C)
92		a) Intermediario 4 b) 3-iodo-oxetano	Rt = 1.83 min, m/z [M+H] ⁺ = 346/348 (Método B)
93		a) Intermediario 4 b) 2-bromoisobutirato de metilo	Rt = 1.89 min, m/z [M+H] ⁺ = 390/392 (Método C)
94		a) Intermediario 4 b) Intermediario 75	Rt = 2.28 min, m/z [M+H] ⁺ = 530/532 (Método C)
95		a) Intermediario 52 b) ioduro de metilo	Rt = 1.83 min, m/z [M+H] ⁺ = 405/407 (Método C)

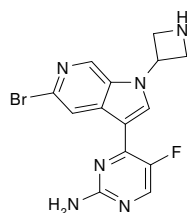
Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
97		a) Intermediario 66 b) 4-(Bromometil) tetrahidropirano	Rt = 3.21 min, m/z [M+H] ⁺ = 456/458 (Método C)
98		a) Intermediario 66 b) 2,2-Dimetil-oxirano	Rt = 2.93 min, m/z [M+H] ⁺ = 430/432 (Método C)
99		a) Intermediario 62 b) 4-Bromometil-tetrahidro-pirano	Rt = 2.76 min, m/z [M+H] ⁺ = 406/408 (Método C)
101		a) Intermediario 62 b) 1-Bromo-3-metoxi-propano	Rt = 2.72 min, m/z [M+H] ⁺ = 380/382 (Método B)
102		a) Intermediario 67 b) 1-Bromo-3-metoxi-propano	Rt = 1.89 min, m/z [M+H] ⁺ = 376/.78 (Método C)
103		a) Intermediario 53 b) 4-Bromometil-tetrahidro-pirano	Rt = 2.01 min, m/z [M+H] ⁺ = 402/404 (Método C)
104		a) Intermediario 53 b) 1-Bromo-3-metoxi-propano	Rt = 2.00 min, m/z [M+H] ⁺ = 376/378 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
105		a) Intermediario 51 b) 1-Bromo-3-metoxi-propano	Rt = 1.96 min, m/z [M+H] ⁺ = 332/334 (Método B)
106		a) Intermediario 117 b) 1-Bromo-3-metoxi-propano	Rt = 2.83 min, m/z [M+H] ⁺ = 394/396 (Método C)
107		a) Intermediario 118 b) 1-Bromo-3-metoxi-propano	Rt = 3.70 min, m/z [M+H] ⁺ = 399/401 (Método B)
108		a) Intermediario 66 b) 3-iodo-oxetano	Rt = 2.69 min, m/z [M+H] ⁺ = 414/416 (Método D)
109		a) Intermediario 62 b) 1-iodo-2-metoxi-2-metil-propano	Rt = 3.00 min, m/z [M+H] ⁺ = 394/396 (Método C)
110		a) Intermediario 62 b) 4-(3-Cloro-propil)-morfolina	Rt = 1.78 min, m/z [M+H] ⁺ = 435/437 (Método B)
111		a) Intermediario 66 b) tert-butiléster de ácido 3-iodo-azetidín-1-carboxílico	Rt = 3.21 min, m/z [M+H] ⁺ = 513/515 (Método D)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
112		a) Intermediario 125 b) tert-butiléster de ácido 3-iodo-azetidín-1-carboxílico	Rt = 3.34 min, m/z [M+H] ⁺ = 503/505 (Método D)
113		a) Intermediario 125 b) 3-iodo-oxetano	Rt = 2.82 min, m/z [M+H] ⁺ = 404/406 (Método C)
114		a) Intermediario 125 b) 1-Bromo-3-metoxipropano	Rt = 3.11 min, m/z [M+H] ⁺ = 420/422 (Método C)
115		a) Intermediario 127 b) 1-Bromo-3-metoxipropano	Rt = 3.43 min, m/z [M+H] ⁺ = 414/416 (Método C)
116		a) Intermediario 62 b) 1-metil-1H-pirazol-4-ilmetiléster de ácido metansulfónico	Rt = 2.44 min, m/z [M+H] ⁺ = 402/404 (Método C)
160		a) Intermediario 62 b) tert-butiléster de ácido 2-Clorometil-morfolina-4-carboxílico	Rt = 3.35 min, m/z [M+H] ⁺ = 507/509 (Método C)
169		a) Intermediario 62 b) 3-metil-oxetan-3-ilmetiléster de ácido metansulfónico	Rt = 2.57 min, m/z [M+H] ⁺ = 392/394 (Método B)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
170		a) Intermediario 117 b) 3-iodo-oxetano	Rt = 2.51 min, m/z [M+H] ⁺ = 378/380 (Método C)
176		a) Intermediario 62 b) 2-Bromometil-tetrahidro-furano	Rt = 2.82 min, m/z [M+H] ⁺ = 392/394 (Método C)
185		a) Intermediario 4 b) tert-butiléster de ácido (3-Bromo-propil)-carbámico	Rt = 2.19 min, m/z [M+H] ⁺ = 447/449 (Método B)
193		a) Intermediario 121 b) 1-Bromo-2-metoxi-etano	Rt = 1.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 421/423 (Método A)
194		a) Intermediario 121 b) 1-Bromo-3-metoxi-propano	Rt = 1.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 435/437 (Método B)
195		a) Intermediario 121 b) 1-Bromo-2-etoxi-etano	Rt = 1.84 min, m/z [M+H] ⁺ = 435/437 (Método C)

Ejemplo A20a) Preparación del intermediario 121



5 Una solución agitada del intermediario 96 (0.50 g, 1.073 mmol) en DCM (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con ácido trifluoroacético (5.0 ml, 65.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con MeOH para dar el producto deseado como un sólido blanco opaco (0.41 g, 100%).

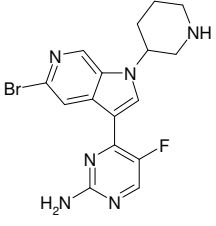
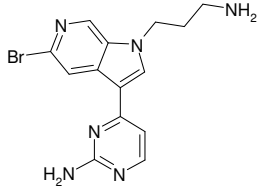
LCMS (Método B): Rt = 1.98 min, m/z [M+H]⁺ = 363/365

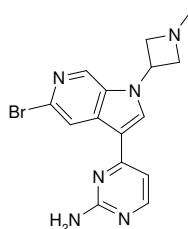
Los intermediarios 117 a 128, 161, 171 y 186 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A20 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 12).

Tabla 12:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
117		Intermediario 68	Rt = 2.22 min, m/z [M+H] ⁺ = 322/324 (Método C)
118		Intermediario 69	Rt = 3.25 min, m/z [M+H] ⁺ = 327/329 (Método B)
119		Intermediario 77	
120		Intermediario 76	Rt = 1.47 min, m/z [M+H] ⁺ = 391/393 (Método C)
122		Intermediario 111	Rt = 1.98 min, m/z [M+H] ⁺ = 413/415 (Método D)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
123		Intermediario 63	Rt = 1.73 min, m/z [M+H] ⁺ = 260 (Método B)
124		Intermediario 85	Rt = 0.83 min, m/z [M+H] ⁺ = 345/347 (Método C)
125		Intermediario 70	Rt = 2.93 min, m/z [M+H] ⁺ = 348/350 (Método C)
126		Intermediario 112	Rt = 2.10 min, m/z [M+H] ⁺ = 403/405 (Método D)
127		Intermediario 71	Rt = 2.67 min, m/z [M+H] ⁺ = 42/344/346 (Método D)
128		Intermediario 79	Rt = 1.76 min, m/z [M+H] ⁺ = 377/379 (Método C)
161		Intermediario 160	Rt = 1.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 407/409 (Método C)

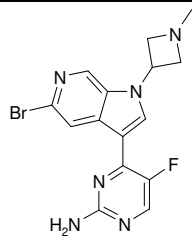
Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
171		Intermediario 175	Rt = 0.33 min, m/z [M+H] ⁺ = 391/393 (Método C)
186		Intermediario 185	

Ejemplo A21Preparación del intermediario 129

- 5 Una solución agitada del intermediario 124 (0.38 g, 0.83 mmol) en una mezcla de MeOH (13 ml) y 1,2-dicloroetano (7.6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató en forma secuencial con acetato de sodio (0.07 g, 0.832 mmol), solución de formaldehído (37 % en peso en agua) (0.12 ml, 1.664 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (0.35 g, 1.664 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido color amarillo (231 mg, 77 %).
- 10 LCMS (Método C): Rt = 0.86 min, m/z [M+H]⁺ = 359/361

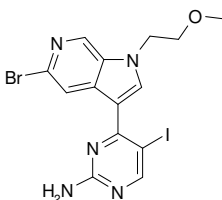
Los intermediarios 130 a 134, 172, 173, 176, 187, 189, 196 y 197 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A21 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 13).

Tabla 13:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
130		a) Intermediario 121 b) Solución de formaldehído (37 % en peso en agua)	Rt = 1.82 min, m/z [M+H] ⁺ = 377/379 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
131		a) Intermediario 124 b) Acetona	Rt = 1.20 min, m/z [M+H] ⁺ = 387/389 (Método C)
132		a) Intermediario 122 b) Solución de formaldehído (37 % en peso en agua)	Rt = 2.04 min, m/z [M+H] ⁺ = 427/429 (Método D)
133		a) Intermediario 126 b) Solución de formaldehído (37 % en peso en agua)	Rt = 1.98 min, m/z [M+H] ⁺ = 417/419 (Método D)
134		a) Intermediario 128 b) Solución de formaldehído (37 % en peso en agua)	Rt = 1.76 min, m/z [M+H] ⁺ = 391/393 (Método C)
172		a) Intermediario 121 b) Propionaldehído	Rt = 1.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 405/407 (Método C)
173		a) Intermediario 121 b) Ciclopropancarbaldehído	Rt = 1.85 min, m/z [M+H] ⁺ = 417/419 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
189		a) Intermediario 121 b) Ciclopentanona	Rt = 1.88 min, m/z [M+H] ⁺ = 431/433 (Método B)
187		a) Intermediario 121 b) Ciclopentan-carbaldehído	Rt = 2.06 min, m/z [M+H] ⁺ = 445/447 (Método C)
196		a) Intermediario 121 b) Acetona	Rt = 1.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 405/407 (Método C)
197		a) Intermediario 121 b) 1-Metoxi-propan-2-ona	Rt = 1.72 min, m/z [M+H] ⁺ = 435/437 (Método C)

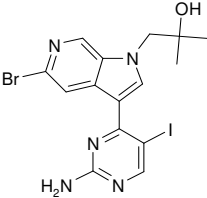
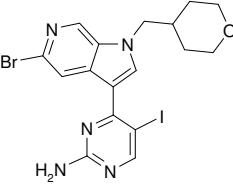
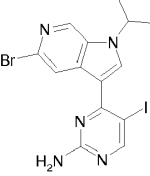
Ejemplo A22a) Preparación del intermediario 135

- 5 Una mezcla del intermediario 13 (0.15 g, 0.43 mmol), *N*-iodosuccinimida (0.29 g, 1.29 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH en DCM (0:1 a 1:19 en volumen), para dar el producto deseado (0.30 g, 51%).

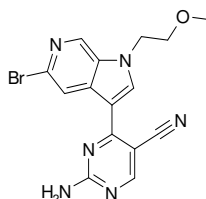
LCMS (Método C): Rt = 2.96 min, m/z [M+H]⁺ = 474/476

- 10 Los intermediarios 136, 137 y 202 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 135 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 14).

Tabla 14:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
136		Intermediario 14	Rt = 2.72 min, m/z [M+H] ⁺ = 488-490 (Método C)
137		Intermediario 87	
202		Intermediario 20	Rt = 3.26 min, m/z [M+H] ⁺ = 458/460 (Método C)

b) Preparación del intermediario 138

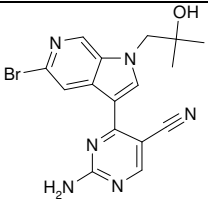


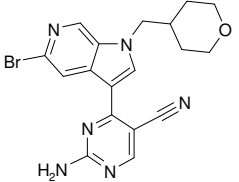
- 5 Una mezcla del intermediario 135 (0.10 g, 0.22 mmol), cianuro de cobre (0.02 g, 0.22 mmol) y DMF (1.0 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 9 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:0 en volumen), para dar el producto deseado (0.06 g, 68%).

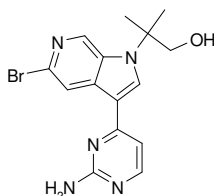
LCMS (Método A): Rt = 2.78 min, m/z [M+H]⁺ = 373/375

- 10 Los intermediarios 139 y 140 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermediario 138 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 15).

Tabla 15:

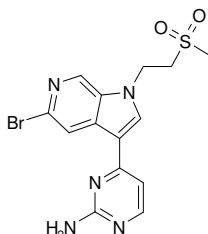
Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
139		Intermediario 136	Rt = 2.59 min, m/z [M+H] ⁺ = 387/389 (Método C)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
140		Intermediario 137	Rt = 2.92 min, m/z [M+H] ⁺ = 413/415 (Método C)

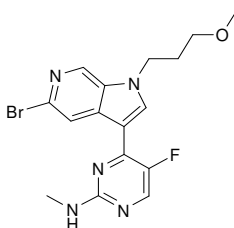
Ejemplo A23a) Preparación del intermediario 141

- 5 Una solución agitada del intermediario 93 (0.10 g, 0.26 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano 1 M (0.38 ml, 0.38 mmol). Después de 0.5 hora, la mezcla se diluyó en forma secuencial con agua (1.0 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 3.75 M (0.5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de celite, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (1:0 a 9:1 en volumen), para dar el producto deseado (0.06 g, 65%).

LCMS (Método C): Rt = 1.88 min, m/z [M+H]⁺ = 362/364

Ejemplo A24a) Preparación del intermediario 142

- 15 Una mezcla del intermediario 4 (0.10 g, 0.35 mmol), metansulfonil-eteno (0.26 ml, 2.92 mmol), trietilamina (0.12 ml, 0.828 mmol) y MeOH (2.0 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 0.5 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y solución de amoníaco en MeOH 2 M (1:0 a 19:1 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido color beige (0.11 g, 81%).
- 20 LCMS (Método B): Rt = 1,59/1.72 min, m/z [M+H]⁺ = 396/398

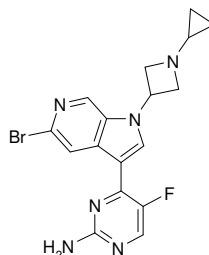
Ejemplo A25a) Preparación del intermediario 143

5 Una mezcla del intermediario 107 (0.21 g, 0.52 mmol), clorhidrato de metilamina (0.14 g, 2.10 mmol), DIPEA (0.55 ml, 3.15 mmol), 1-butanol (2.5 ml) y tetrahidrofurano (1.5 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 1:0 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.18 g, 86%).

LCMS (Método C): Rt = 3.14 min, m/z [M+H]⁺ = 394/396

Ejemplo A26

a) Preparación del intermediario 144



10 Una solución agitada del intermediario 121 (0.34 g, 0.936 mmol) en una mezcla de MeOH (9 ml) y ácido acético (4.5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0.94 ml, 4.68 mmol). Luego de agitar durante 10 minutos, la mezcla se trató con cianoborohidruro de sodio (0.35 g, 5.62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco en MeOH 2.0 M y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), dio el producto deseado como un sólido blanco (0.09 g, 25%).

LCMS (Método B): Rt = 1.82 min, m/z [M+H]⁺ = 403/405

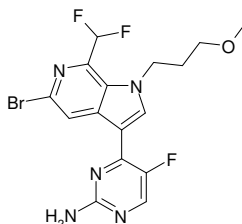
20 El intermediario 199 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del Ejemplo A26 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 16).

Tabla 16:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
199		a) Intermediario 119 b) (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano	Rt = 1.39 min, m/z [M+H] ⁺ = 413/415 (Método C)

Ejemplo A27

a) Preparación del intermediario 145



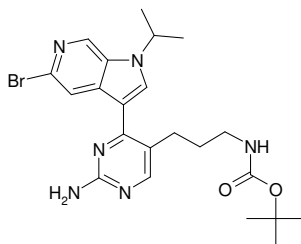
25 Una suspensión agitada del intermediario 101 (0.20 g, 0.526 mmol) y difluorometansulfinato de zinc (0.31 g, 1.05 mmol) en una mezcla de DCM (8.0 ml) y agua (3.2 ml) a temperatura ambiente se trató en forma secuencial con ácido trifluoroacético (0.04 ml, 0.52 mmol) y solución de hidroperóxido de tert-butilo en agua 70% (1.84 mmol). Luego de agitar durante 24 horas, la mezcla se trató en forma secuencial con difluorometansulfinato de zinc (0.31 g,

5 1.05 mmol) y solución de hidroperóxido de tert-butilo en agua 70% (0.94 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas. La mezcla se particionó entre DCM y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:100 a 1:19 en volumen), para dar el producto deseado (0.06 g, 24%).

LCMS (Método B): Rt = 3.22 min, m/z [M+H]⁺ = 430/432

Ejemplo A28

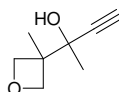
a) Preparación del intermediario 146



10 Una solución agitada del intermediario 54 (0.2 g, 0.48 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3.6 ml) y agua (0.4 ml) a temperatura ambiente se trató en forma secuencial con trietilamina (0.15 g, 1.44 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (0.2 g, 0.96 mmol) y trifetilfosfina (0.25 g, 0.96 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar el producto deseado (0.05 g, 21%).

15 Ejemplo A29

a) Preparación del intermediario 147

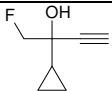


20 Una solución agitada de 1-(3-metil-oxetan-3-il)-etanona (0.5 g, 4.4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se trató con solución de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano 0.5 M (9.7 ml, 4.85 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3.5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con Et₂O. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado (0.67 g, 100%).

25 Los intermediarios 148, 149, 159 y 174 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A29 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 17).

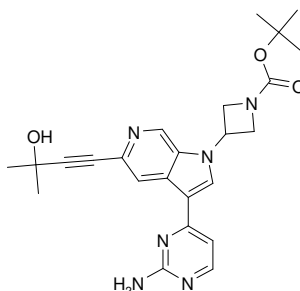
Tabla 17:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida
148		1-Ciclopropil-propan-2-ona
149		Ciclopropilmetilcetona-d8
159		tert-butiléster de ácido 3-acetil-azetidin-1-carboxílico

Intermediario	Estructura	Materiales de partida
174		1-Ciclopropil-2-fluoro-etanona

Ejemplo A30

a) Preparación del intermediario 150

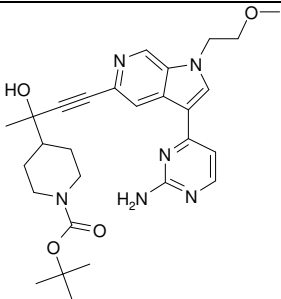
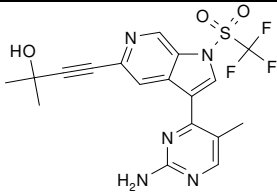


5 Una suspensión desgasificada del intermediario 85 (0.07 g, 0.16 mmol), 2-metil-but-3-in-2-ol (0.02 ml, 0.20 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.04 g, 0.04 mmol), ioduro de cobre (3.7 mg, 0.020 mmol) y trietilamina (0.191 ml, 1.37 mmol) en acetonitrilo (2.6 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 1.25 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH en DCM (0:1 a 1:10 en volumen), para dar el producto deseado (0.04 g, 55%).

10 LCMS (Método B): Rt = 2.18 min, m/z [M+H]⁺ = 449

Los intermediarios 151 a 158 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A30 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 18).

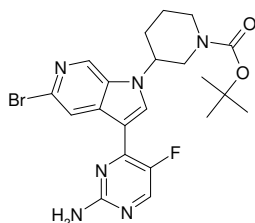
Tabla 18:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
151		a) Intermediario 13 b) tert-butiléster de ácido 4-(1-Hidroxi-1-metil-prop-2-inil)-piperidin-1-carboxílico	Rt = 2.92 min, m/z [M+H] ⁺ = 521 (Método E)
152		a) Intermediario 73 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	Rt = 2,94min, m/z [M+H] ⁺ = 440 (Método B)

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
153		a) Intermediario 91 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	Rt = 1.99 min, m/z [M+H] ⁺ = 520 (Método C)
154		a) Intermediario 94 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	Rt = 2.02 min, m/z [M+H] ⁺ = 534 (Método C)
155		a) Intermediario 83 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	Rt = 1.95 min, m/z [M+H] ⁺ = 491 (Método A)
156		a) Intermediario 146 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	
157		a) Intermediario 13 b) Intermediario 159	Rt = 2.10 min, m/z [M+H] ⁺ = 493 (Método B)
158		a) Intermediario 13 b) tert-butiléster de ácido 3-Etínil-3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico	Rt = 1.90 min, m/z [M+H] ⁺ = 465 (Método C)

Ejemplo A31

a) Preparación del intermediario 175

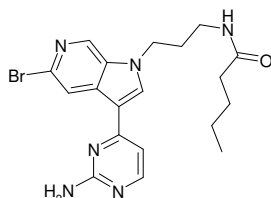


- 5 Una mezcla agitada del intermediario 62 (0.70 g, 1.66 mmol), hidróxido de potasio en polvo (0.11 g, 1.96 mmol), tolueno (15.0 ml) y DMF (1.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C se trató en porciones con tert-butiléster de ácido 3-metansulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (0.27 g, 0.98 mmol) durante 1 hora. Después de 6 horas, se agregó una segunda alícuota de tert-butiléster de ácido 3-metansulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (0.27 g, 0.98 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre agua y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un aceite amarillo (0.79 g, 97%).

LCMS (Método C): Rt = 3.51 min, m/z [M+H]⁺ = 491/493

10 Ejemplo A32

a) Preparación del intermediario 177



- 15 Una mezcla agitada del intermediario 186 (0.17 g, 0.49 mmol), trietilamina (0.10 ml, 0.73 mmol) y DMF (5.0 ml) a temperatura ambiente se trató con cloruro de pentanoilo (0.06 ml, 0.54 mmol). Después de 0.5 hora, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco en MeOH 2.0 M y DCM (0:1 a 1:9 en volumen) dio el producto deseado como una espuma color amarillo (0.12 g, 57%). LCMS (Método C): Rt = 2.08 min, m/z [M+H]⁺ = 431/433

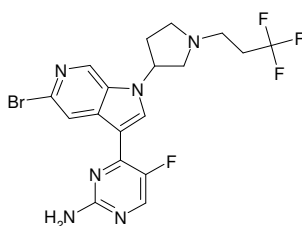
- 20 El intermediario 191 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A32 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 19).

Tabla 19:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
191		a) Intermediario 186 b) Cloruro de acetilo	Rt = 1.81 min, m/z [M+H] ⁺ = 389/391 (Método B)

Ejemplo A33

a) Preparación del intermediario 178

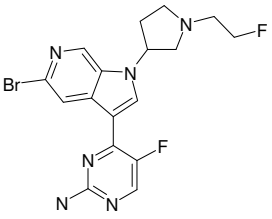
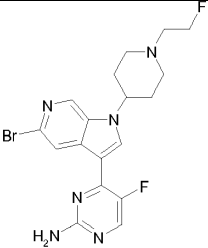
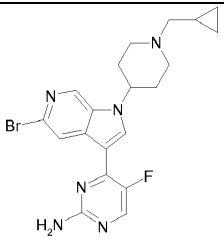
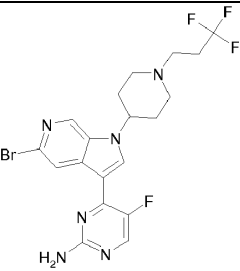


5 Una mezcla agitada del intermediario 128 (0.23 g, 0.61 mmol), DIPEA (0.16 ml, 0.92 mmol) y DMF (6.0 ml) a temperatura ambiente se trató con 1,1,1-trifluoro-3-iodo-propano (0.09 ml, 0.79 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 72 horas y luego a 70 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco en MeOH 2.0 M y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), dio el producto deseado como un sólido color crema (0.12 g, 43%).

LCMS (Método C): Rt = 2.18 min, m/z [M+H]⁺ = 473/475

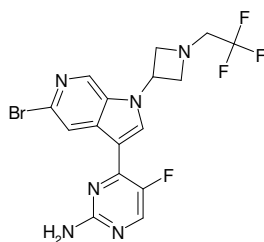
10 Los intermediarios 179, 198, 200 y 201 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A33 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 20).

Tabla 20:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida	Datos LCMS
179		a) Intermediario 128 b) 1-Bromo-2-fluoro-etano	Rt = 1.81 min, m/z [M+H] ⁺ = 423/425 (Método C)
198		a) Intermediario 120 b) 1-Bromo-2-fluoro-etano	Rt = 1.84 min, m/z [M+H] ⁺ = 437/439 (Método B)
200		a) Intermediario 120 b) Yodometil-ciclopropano	Rt = 1.91 min, m/z [M+H] ⁺ = 445/447 (Método B)
201		a) Intermediario 120 b) 1,1,1-Trifluoro-3-yodo-propano	Rt = 2.01 min, m/z [M+H] ⁺ = 487/489 (Método C)

Ejemplo A34

a) Preparación del intermediario 190

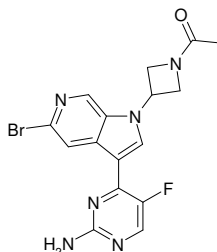


5 Una mezcla agitada del intermediario 121 (0.25 g, 0.52 mmol), DIPEA (0.27 ml, 1.57 mmol) y tetrahidrofurano (7.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con 2,2,2-trifluoro-etiléster de ácido trifluoro-metansulfónico (0.08 ml, 0.55 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó una segunda alícuota de 2,2,2-trifluoro-etiléster de ácido trifluoro-metansulfónico (0.18 ml, 1.24 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.12 g, 74%).

LCMS (Método B): Rt = 3.12 min, m/z [M+H]⁺ = 445/447

10 Ejemplo A35

a) Preparación del intermediario 192

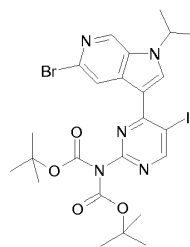


15 Una mezcla agitada del intermediario 121 (0.20 g, 0.42 mmol), trietilamina (0.17 ml, 1.22 mmol) y tetrahidrofurano (4.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con cloruro de acetilo (0.04 ml, 0.61 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco en MeOH 2 M y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.10 g, 59%).

LCMS (Método B): Rt = 2.29 min, m/z [M+H]⁺ = 405/407

Ejemplo A36

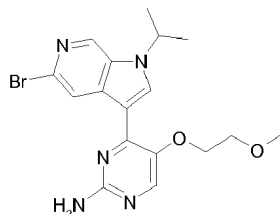
20 a) Preparación del intermediario 203



25 Una suspensión agitada del intermediario 202 (0.47 g, 1.03 mmol) en THF (12 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató secuencialmente con 4-dimetilaminopiridina (0.03 g, 0.21 mmol), trietilamina (0.43 ml, 3.09 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.49 g, 2.27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió una segunda alícuota de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.49 g, 2.27 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 7:3 en volumen), para dar el producto deseado como un sólido marrón (0.55 g, 81%).

30 LCMS (Método B): Rt = 4.64 min, m/z [M+H]⁺ = 658/660

b) Preparación del intermediario 204

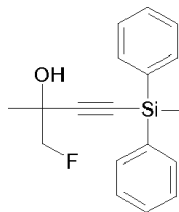


5 Una mezcla agitada del intermediario 203 (0.50 g, 0.76 mmol), yoduro de cobre (0.06 g, 0.30 mmol), 1,10-fenantrolina (0.11 g, 0.608 mmol), carbonato de cesio (0.49 g, 1.52 mmol) y 2-metoxietanol (10.0 ml, 127 mmol) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 0.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco 2.0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:0) seguida de una solución de amoníaco 2.0 M en MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), dio el producto deseado como un sólido blanco (0.09 g, 30%).

LCMS (Método B): Rt = 2.28 min, m/z [M+H]⁺ = 406/408

15 Ejemplo A37

a) Preparación del intermediario 205



20 Una solución agitada de (metildifenilsilil)acetileno (1.10 ml, 4.99 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de argón a -78 °C se trató con una solución 1.6 M de *n*-butillitio en hexanos (3.2 ml, 5.12 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con 1-fluoro-2-propanona (0.36 ml, 5.00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. La mezcla se desactivó mediante la adición de agua y se repartió entre agua y éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter dietílico y pentano (0:1 a 1:19 en volumen), para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0.91 g, 61%).

El intermediario 206 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo A37 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 21).

Tabla 21:

Intermediario	Estructura	Materiales de partida
206		1-Ciclopropiletanona

Ejemplo A38

30 a) Preparación del intermediario 207

El intermediario 206 (1.40 g, 4.57 mmol) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna, Diacel Chiralpak IC, 250 x 20 mm, 5 μ m; fase móvil, DCM en heptano (40%), flujo 18 ml/min; detector, UV 254 nm. El primer enantiómero en eluir se aisló como un aceite incoloro (0.45 g, 32%) y el segundo enantiómero en eluir (intermediario 207) como un aceite incoloro (0.49 g, 35%).

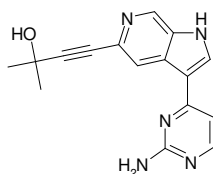
5 Preparación de compuestos

Los valores de contenido de ácido (por ejemplo ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos provistos en la presente, son los obtenidos en forma experimental y pueden variar al usar diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido fórmico o ácido acético informado en la presente se determinó por integración ^1H RMN y se informa junto con los resultados de ^1H RMN. Los compuestos con un contenido ácido inferior a 0.5 equivalentes se pueden considerar como bases libres.

Ejemplo B1

Ejemplo B1.a

Preparación del compuesto 1



Una mezcla del intermediario 4 (0.07 g, 0.21 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (0.02 g, 0.23 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.05 g, 0.04 mmol), ioduro de cobre(I) (4.0 mg, 0.02 mmol), trietilamina (0.24 ml, 1.43 mmol) y acetonitrilo (1.5 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (1:19 a 1:4 en volumen), y luego se trituró con Et₂O para dar el producto deseado como un sólido color amarillo pálido (0.022 g, 31%).

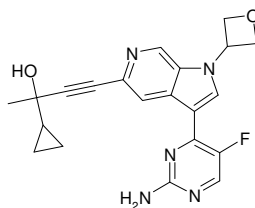
LCMS (Método E): Rt = 1.69 min, m/z [M+H]⁺ = 294

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.27 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 1.52 (s, 6H).

Se aisló un segundo lote con 1.0 equivalentes de ácido fórmico presentes.

25 Ejemplo B1.b

Preparación del compuesto 97



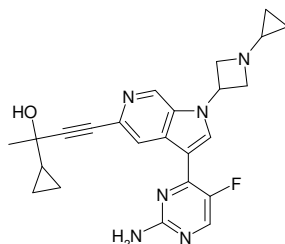
Una mezcla del intermediario 100 (0.35 g, 0.96 mmol), 2-ciclopropil-but-3-in-2-ol (0.33 g, 2.96 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.22 g, 0.19 mmol), ioduro de cobre(I) (0.02 g, 0.09 mmol), trietilamina (0.95 ml, 6.82 mmol) y acetonitrilo (15 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco en MeOH 2.0 M y DCM (1:19 en volumen), dio el producto deseado como un sólido color amarillo pálido (0.24 g, 62%).

LCMS (Método E): Rt = 2.62 min, m/z [M+H]⁺ = 394

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.01-5.93 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.60-0.39 (m, 4H).

40 Ejemplo B1.c

a) Preparación del compuesto 104



Una mezcla del intermediario 144 (0.09 g, 0.23 mmol), 2-ciclopropil-but-3-in-2-ol (0.07 g, 0.69 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.05 g, 0.04 mmol), ioduro de cobre(I) (4.0 mg, 0.02 mmol), trietilamina (0.23 ml, 1.62 mmol) y acetonitrilo (3.0 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco en MeOH 2.0 M y DCM (1:0 a 1:19 en volumen). La purificación adicional por HPLC preparativa en fase reversa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio (1:19 a 7:3 en volumen a lo largo de 20 min), dio el producto deseado como un sólido blanco (0.044 g, 43%).

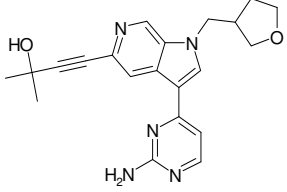
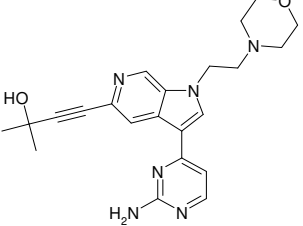
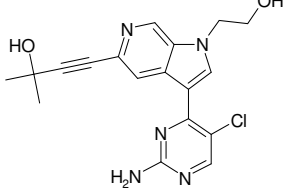
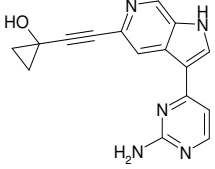
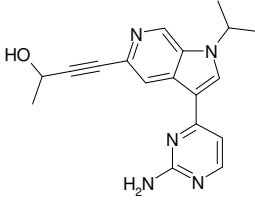
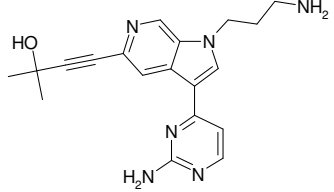
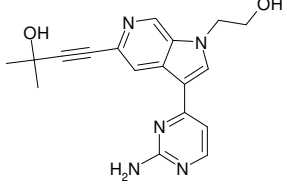
LCMS (Método E): Rt = 2.25 min, m/z [M+H]⁺ = 433

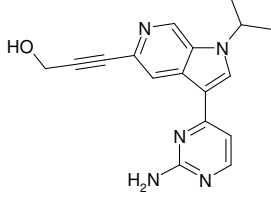
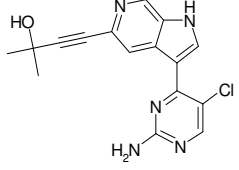
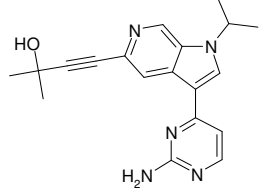
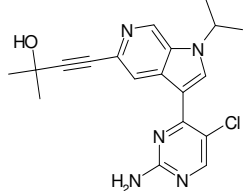
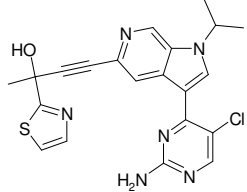
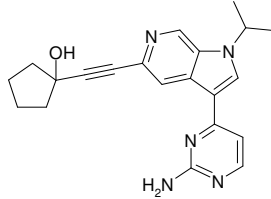
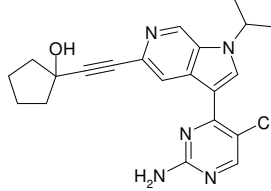
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J =1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J =1.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J =3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.37-5.29 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 1H), 0.61-0.48 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 4H), 0.34-0.30 (m, 2H).

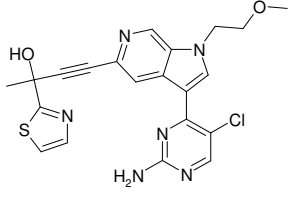
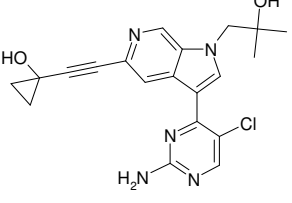
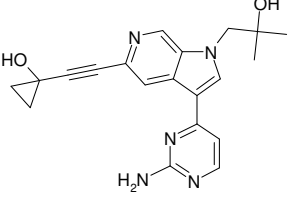
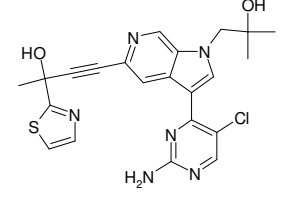
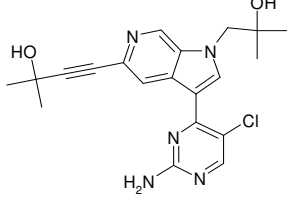
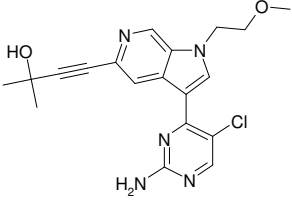
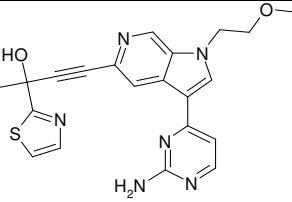
Los compuestos 2 a 96, 98 a 103, 105 a 110, 123, 126 a 156, 158 a 160 y 162 a 168 se prepararon de acuerdo con la reacción protocols del ejemplo B1 (B1.a, B1.b, B1.c) (Tabla 22).

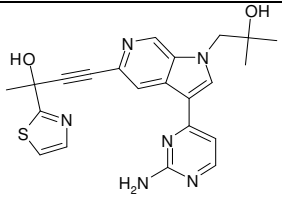
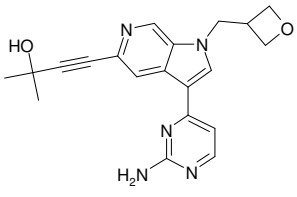
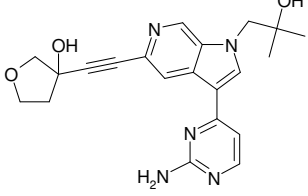
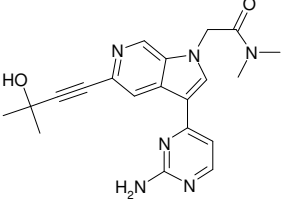
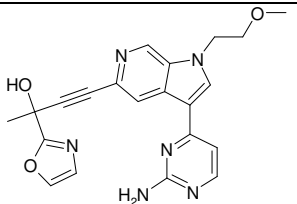
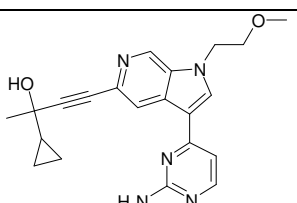
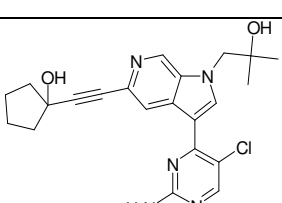
Tabla 22:

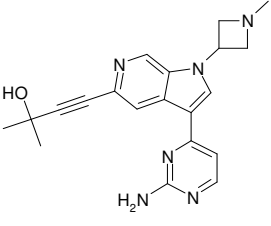
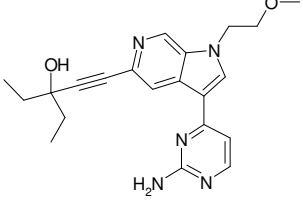
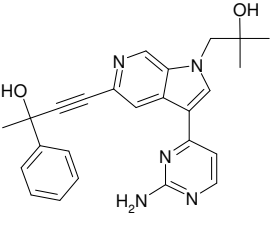
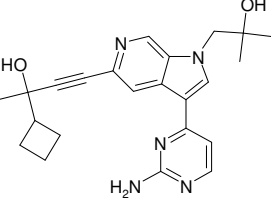
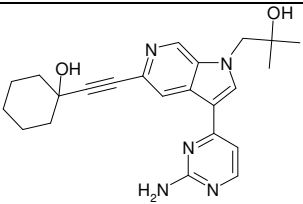
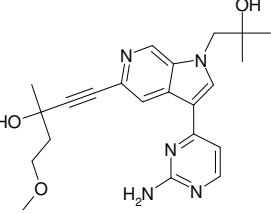
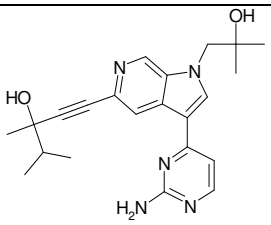
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
2		a) Intermediario 13 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
3		a) Intermediario 14 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
4	 (ejemplo ilustrativo)	a) Intermediario 6 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
5		a) Intermediario 7 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

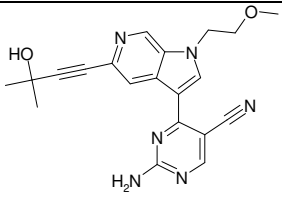
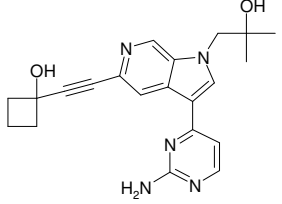
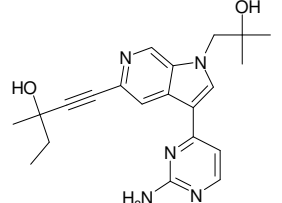
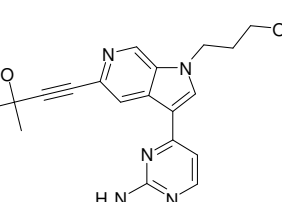
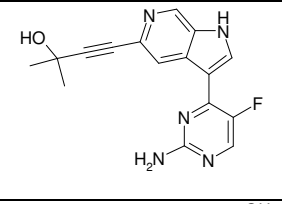
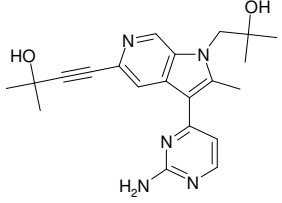
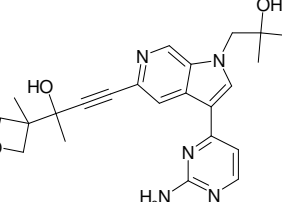
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
6		a) Intermediario 8 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
7		a) Intermediario 9 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
8		a) Intermediario 10 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
9		a) Intermediario 4 b) 1-Etilil-ciclopropanol
10		a) Intermediario 20 b) But-3-in-2-ol
11		a) Intermediario 16 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
12		a) Intermediario 12 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

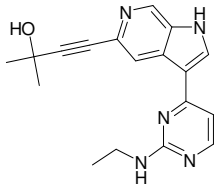
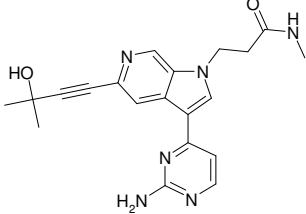
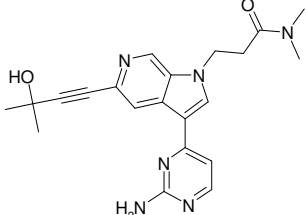
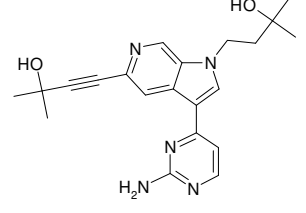
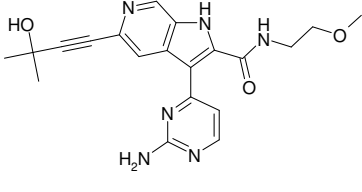
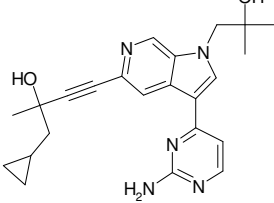
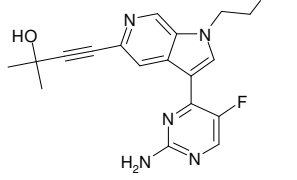
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
13		a) Intermediario 20 b) Prop-2-in-1-ol
14		a) Intermediario 5 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
15		a) Intermediario 20 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
16		a) Intermediario 21 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
17		a) Intermediario 21 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol
18		a) Intermediario 20 b) 1-Etililciclopentanol
19		a) Intermediario 21 b) 1-Etililciclopentanol

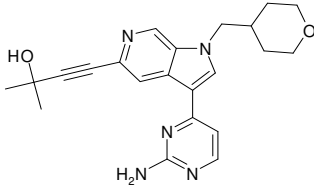
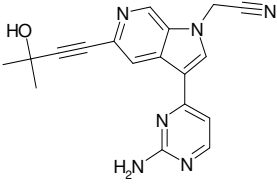
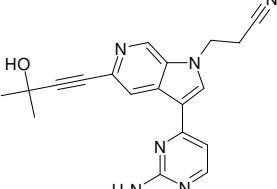
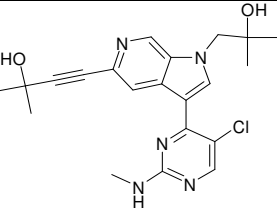
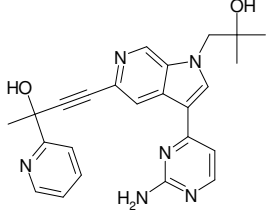
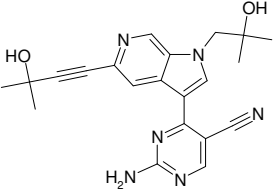
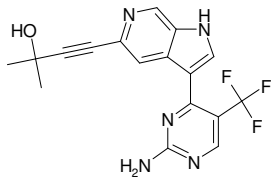
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
20		a) Intermediario 23 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol
21		a) Intermediario 22 b) 1-Etínil-ciclopropanol
22		a) Intermediario 14 b) 1-Etínil-ciclopropanol
23		a) Intermediario 22 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol
24		a) Intermediario 22 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
25		a) Intermediario 23 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
26		a) Intermediario 13 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol

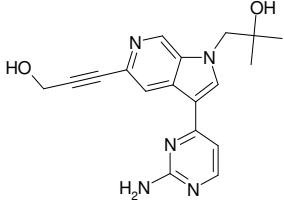
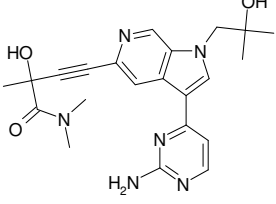
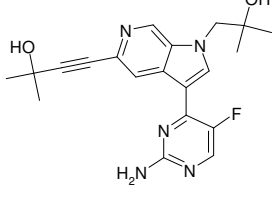
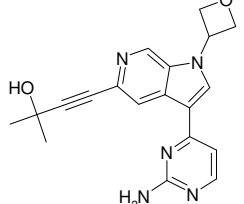
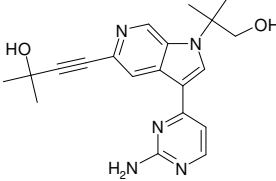
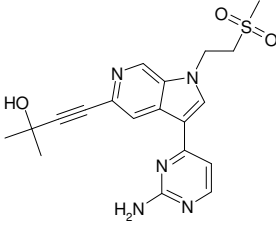
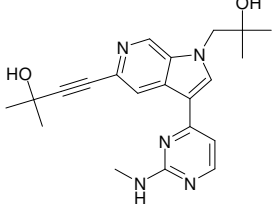
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
27		a) Intermediario 14 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol
28		a) Intermediario 15 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
29		a) Intermediario 14 b) 3-Etínil-tetrahidro-furan-3-ol
30		a) Intermediario 80 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
31		a) Intermediario 13 b) 2-Oxazol-2-il-but-3-in-2-ol
32		a) Intermediario 13 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
33		a) Intermediario 22 b) 1-Etínil-ciclopentanol

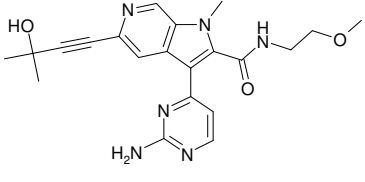
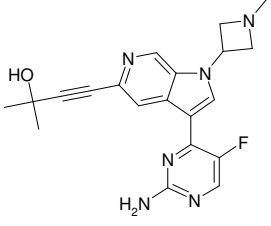
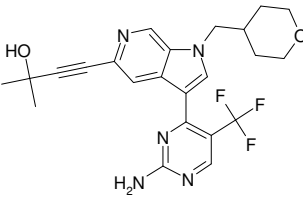
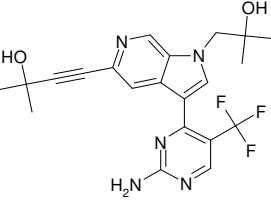
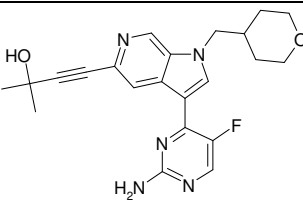
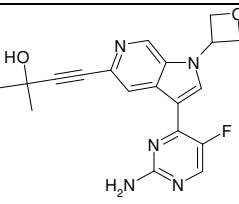
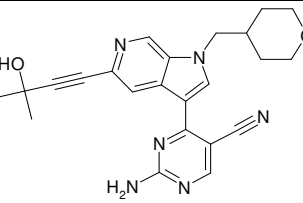
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
34		a) Intermediario 129 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
35		a) Intermediario 13 b) 3-Etil-pent-1-in-3-ol
36		a) Intermediario 14 b) 2-Fenil-but-3-in-2-ol
37		a) Intermediario 14 b) 2-Ciclobutil-but-3-in-2-ol
38		a) Intermediario 14 b) 1-Etil-ciclohexanol
39		a) Intermediario 14 b) 5-Metoxi-3-metil-pent-1-in-3-ol
40		a) Intermediario 14 b) 3,4-Dimetil-pent-1-in-3-ol

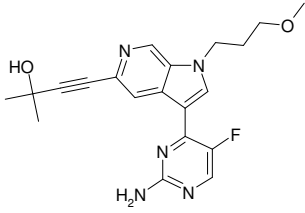
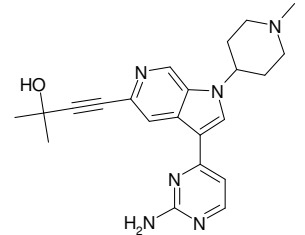
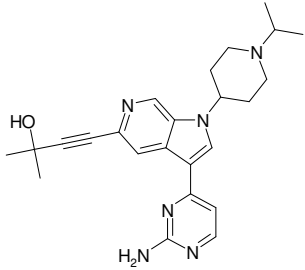
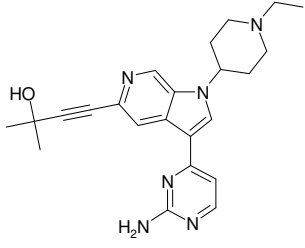
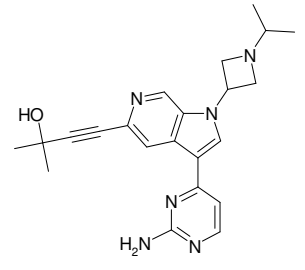
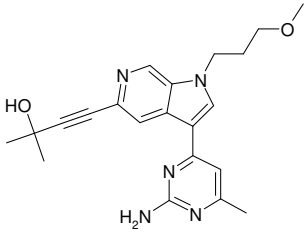
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
41		a) Intermediario 138 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
42		a) Intermediario 14 b) 1-Etilil-ciclobutanol
43		a) Intermediario 14 b) 3-Metil-pent-1-in-3-ol
44		a) Intermediario 86 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
45		a) Intermediario 62 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
46		a) Intermediario 26 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
47		a) Intermediario 14 b) Intermediario 147

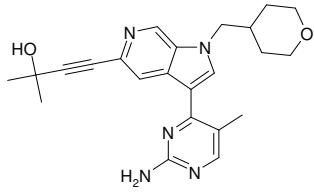
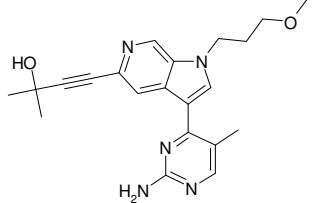
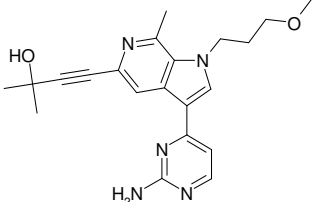
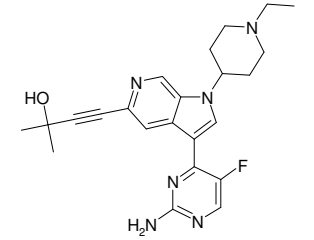
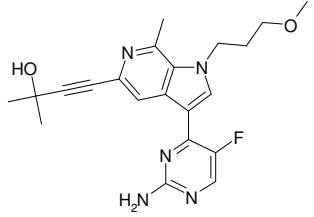
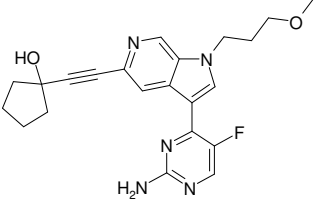
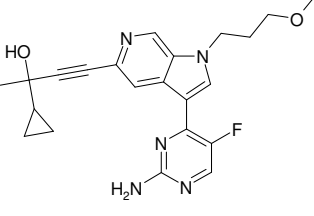
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
48	 <p>(ejemplo ilustrativo)</p>	a) Intermediario 64 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
49		a) Intermediario 25 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
50		a) Intermediario 27 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
51		a) Intermediario 84 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
52		a) Intermediario 52 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
53		a) Intermediario 14 b) Intermediario 148
54		a) Intermediario 81 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

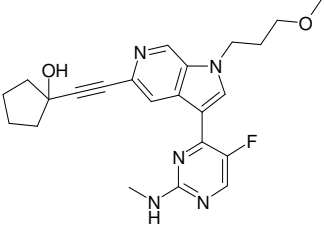
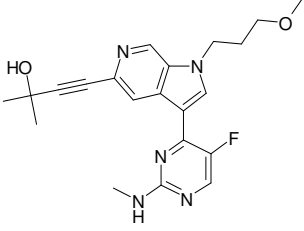
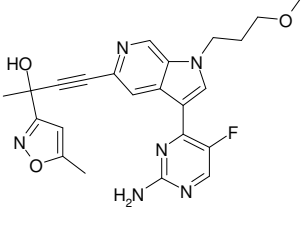
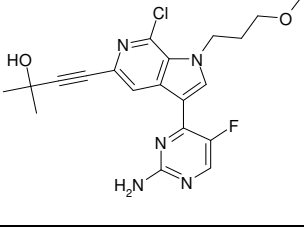
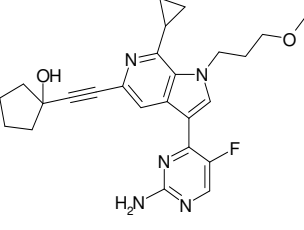
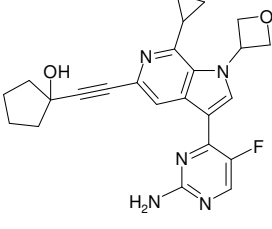
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
55		a) Intermediario 87 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
56		a) Intermediario 88 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
57		a) Intermediario 89 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
58	 <p>(ejemplo ilustrativo)</p>	a) Intermediario 24 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
59		a) Intermediario 14 b) 2-Piridin-2-il-but-3-in-2-ol
60		a) Intermediario 139 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
61		a) Intermediario 66 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

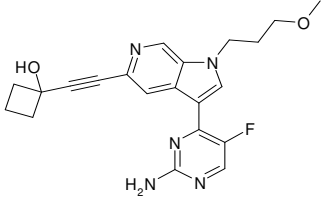
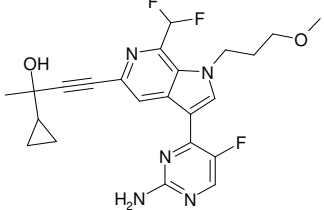
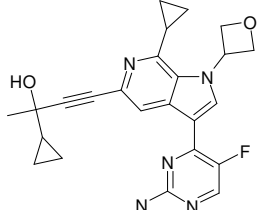
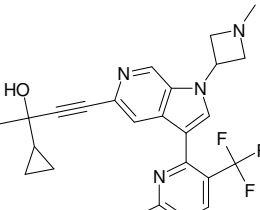
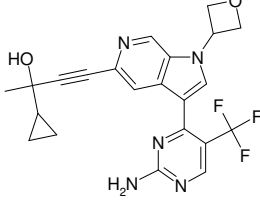
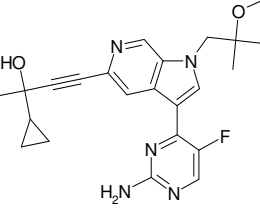
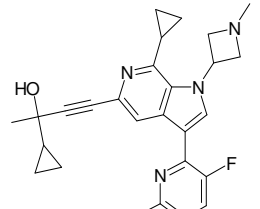
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
62		a) Intermediario 14 b) Prop-2-in-1-ol
63		a) Intermediario 14 b) dimetilamida de ácido 2,2-dimetilbut-3-inoico
64		a) Intermediario 82 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
65		a) Intermediario 92 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
66		a) Intermediario 141 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
67		a) Intermediario 142 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
68	 <p data-bbox="579 1957 791 1995">(ejemplo ilustrativo)</p>	a) Intermediario 90 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

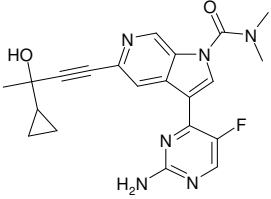
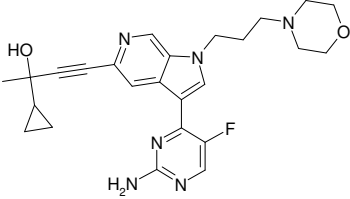
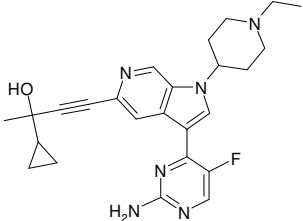
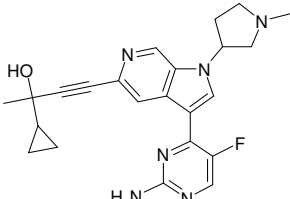
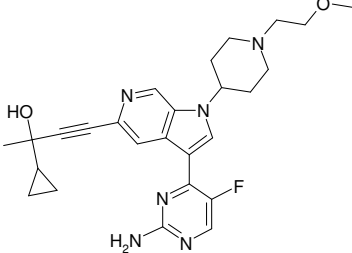
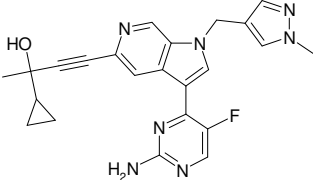
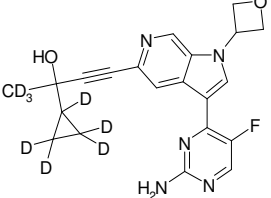
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
69		a) Intermediario 95 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
70		a) Intermediario 130 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
71		a) Intermediario 97 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
72		a) Intermediario 98 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
73		a) Intermediario 99 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
74		a) Intermediario 100 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
75		a) Intermediario 140 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

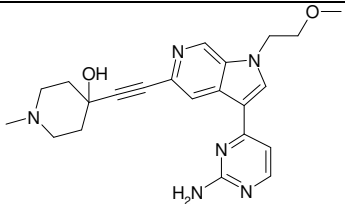
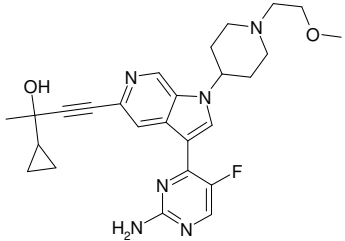
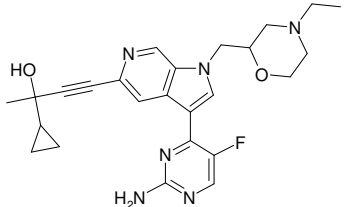
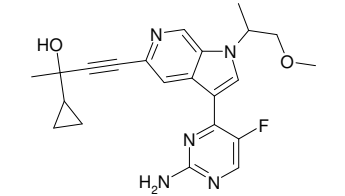
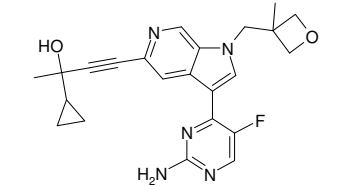
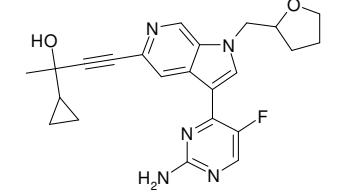
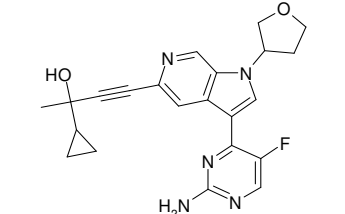
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
76		a) Intermediario 101 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
77		a) Intermediario 28 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
78		a) Intermediario 29 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
79		a) Intermediario 30 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
80		a) Intermediario 131 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
81		a) Intermediario 102 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

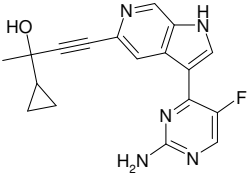
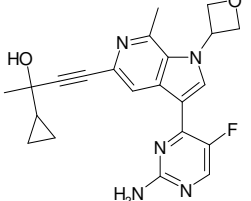
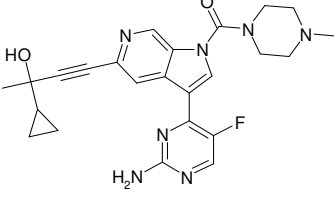
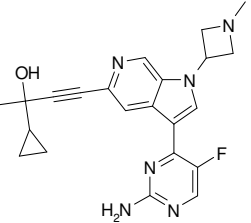
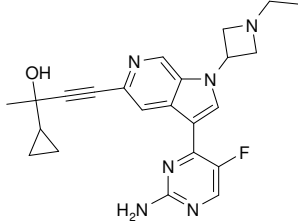
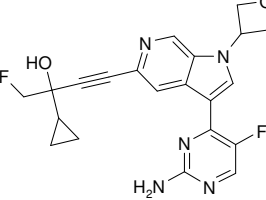
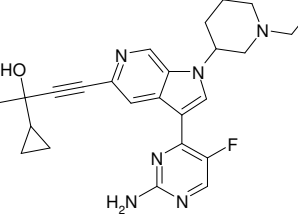
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
82		a) Intermediario 103 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
83		a) Intermediario 104 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
84		a) Intermediario 105 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
85		a) Intermediario 31 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
86		a) Intermediario 106 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
87		a) Intermediario 101 b) 1-Etínil-ciclopentanol
88		a) Intermediario 101 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol

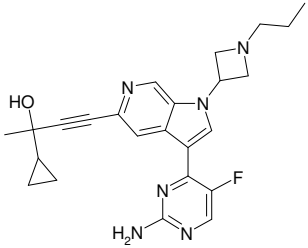
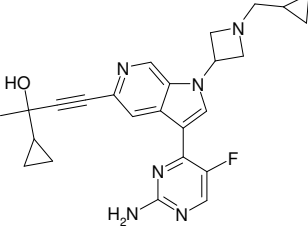
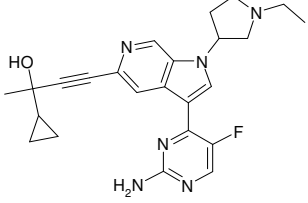
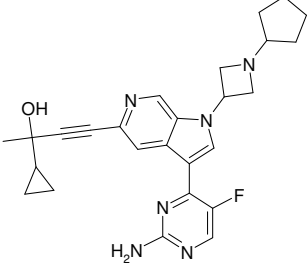
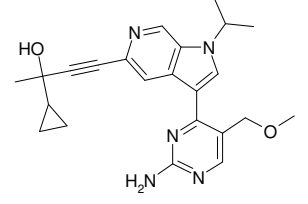
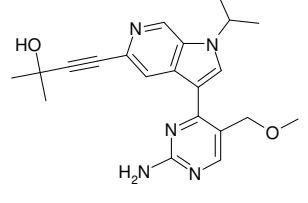
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
89	 <p>(ejemplo ilustrativo)</p>	a) Intermediario 143 b) 1-Etínil-ciclopentanol
90	 <p>(ejemplo ilustrativo)</p>	a) Intermediario 143 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
91		a) Intermediario 101 b) 2-(5-Metil-isoxazol-3-il)-but-3-in-2-ol
92		a) Intermediario 115 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
93		a) Intermediario 114 b) 1-Etínil-ciclopentanol
94		a) Intermediario 113 b) 1-Etínil-ciclopentanol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
95		a) Intermediario 101 b) 2-Ciclobutil-but-3-in-2-ol
96		a) Intermediario 145 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
98		a) Intermediario 113 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
99		a) Intermediario 132 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
100		a) Intermediario 108 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
101		a) Intermediario 109 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
102		a) Intermediario 133 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol

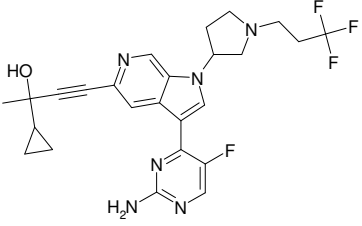
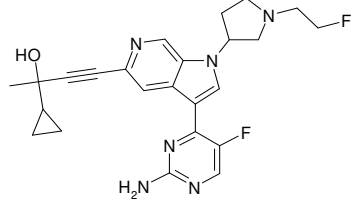
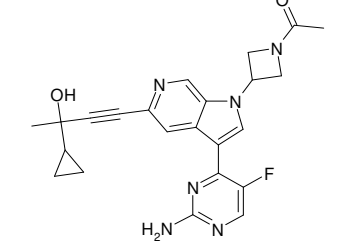
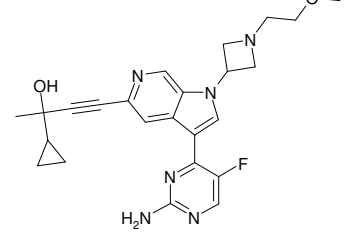
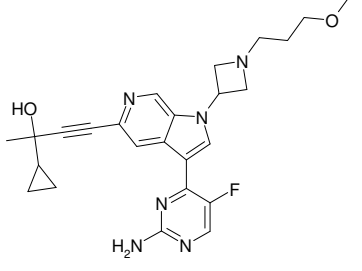
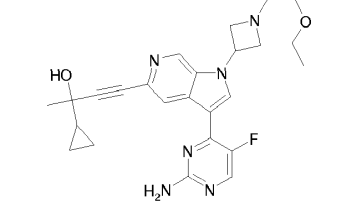
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
103		a) Intermediario 78 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
105		a) Intermediario 110 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
106		a) Intermediario 31 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
107		a) Intermediario 134 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
108		a) Intermediario 32 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
109		a) Intermediario 116 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
110		a) Intermediario 100 b) Intermediario 149

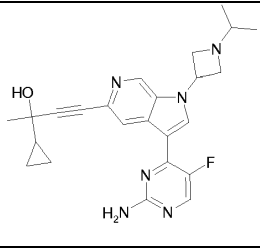
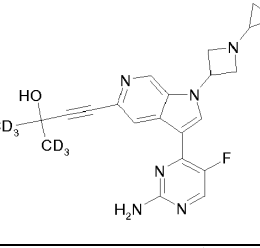
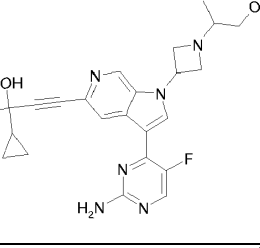
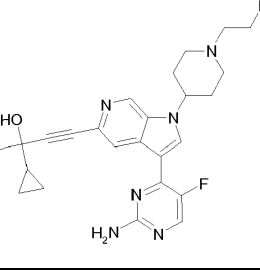
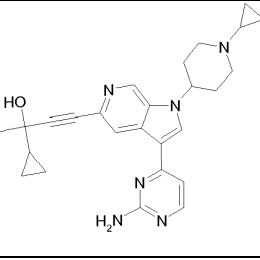
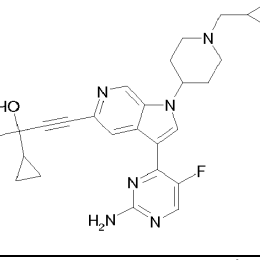
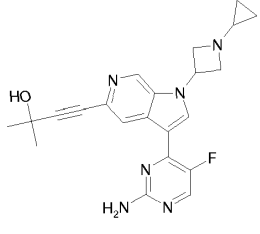
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
123		a) Intermediario 13 b) 4-Etini-1-metil-piperidin-4-ol
126		a) Intermediario 32 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
127		a) Intermediario 162 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
128		a) Intermediario 166 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
129		a) Intermediario 169 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
130		a) Intermediario 176 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
131		a) Intermediario 167 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
132		a) Intermediario 62 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
133		a) Intermediario 170 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
134		a) Intermediario 168 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
135		a) Intermediario 130 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
136		a) Intermediario 163 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
137		a) Intermediario 100 b) Intermediario 174
138		a) Intermediario 164 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
139		a) Intermediario 172 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
140		a) Intermediario 173 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
141		a) Intermediario 165 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
142		a) Intermediario 189 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
143		a) Intermediario 181 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
144		a) Intermediario 181 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
145		a) Intermediario 190 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
146		a) Intermediario 187 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
147		a) Intermediario 177 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
148		a) Intermediario 191 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
149		a) Intermediario 184 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
150		a) Intermediario 183 b) 3-Etilnil-3-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-ona
151		a) Intermediario 179 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

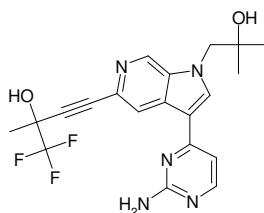
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
152		a) Intermediario 178 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
153		a) Intermediario 179 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
154		a) Intermediario 192 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
155		a) Intermediario 193 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
156		a) Intermediario 194 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
158		a) Intermediario 195 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
159		a) Intermediario 196 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol
160		a) Intermediario 144 b) 1,1,1-Trideutero-2-trideuterometil-3-butin-2-ol
162		a) Intermediario 197 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol
163		a) Intermediario 198 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol
164		a) Intermediario 199 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol
165		a) Intermediario 200 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol
166		a) Intermediario 144 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
167		a) Intermediario 201 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol
168		a) Intermediario 204 b) 2- Ciclopropil-but-3-in-2-ol

Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 111



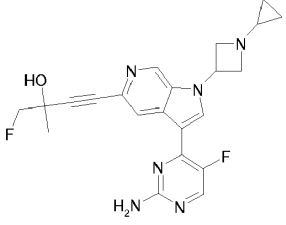
5 Una mezcla desgasificada del intermediario 14 (0.06 g, 0.166 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-metil-4-trimetilsilanil-but-3-in-2-ol (0.35 g, 1.67 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0.04 g, 0.033 mmol), ioduro de cobre (3.2 mg, 0.017 mmol), trietilamina (0.17 ml, 1.20 mmol) y acetonitrilo (1.5 ml) se trató con solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1.0 M (1.67 ml, 1.67 mmol). La mezcla resultante se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen). La purificación adicional por medio de una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:0 a 0:1 en volumen), dio el producto deseado (0.03 g, 50%).

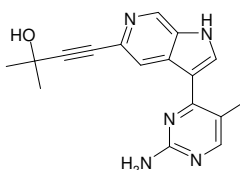
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.49 min, m/z [M+H]⁺ = 420

15 Los compuestos 157 y 161 se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción del ejemplo B2 (Tabla 23). El compuesto 157 es un compuesto enantioméricamente puro de configuración desconocida (enantiómero S o R).

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
157	 Enantiómero S o R	a) Intermediario 144 b) Intermediario 207

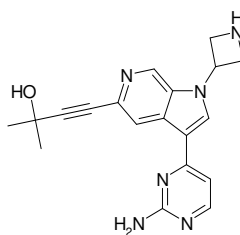
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
161		a) Intermediario 144 b) Intermediario 205

Ejemplo B3a) Preparación del compuesto 112

5 Una mezcla del intermediario 152 (0.17 mmol), solución acuosa de hidróxido de litio 2.0 M (3 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (1:19 a 1:1 en volumen a lo largo de 20 min), para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.02 g, 35%).

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.22 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.78 min, m/z [M+H]⁺ = 308

Ejemplo B4a) Preparación del compuesto 113

15 Una mezcla del intermediario 150 (0.04 g, 0.09 mmol), ácido trifluoroacético (0.4 ml) y DCM (1.6 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de DCM, MeOH y solución de amoníaco en MeOH 2.0 M (1:1:0 a 1:0:1 en volumen), y luego se trituró en Et₂O para dar el producto deseado como un sólido blanco opaco (0.03 g, 92%).

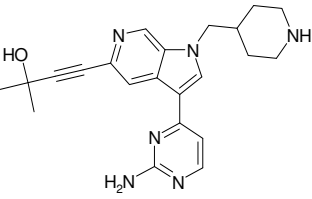
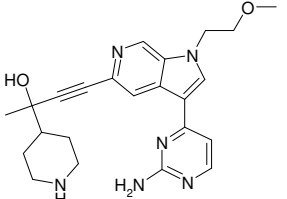
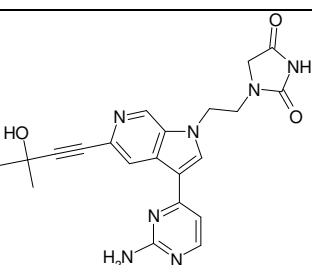
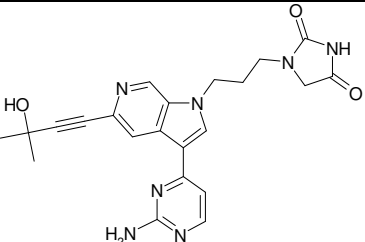
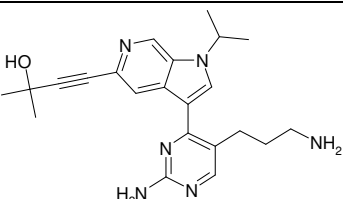
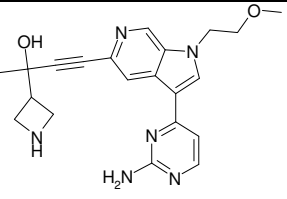
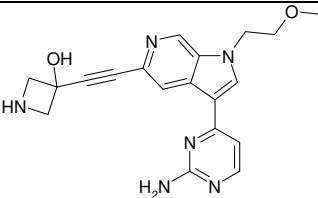
20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 4H), 1.62 (s, 6H).

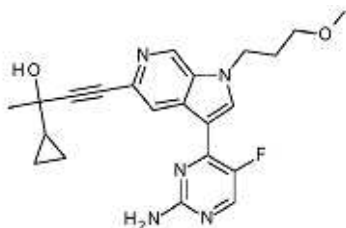
LCMS (Método E): Rt = 1.55 min, m/z [M+H]⁺ = 349

Los compuestos 114 a 118, 124 y 125 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del ejemplo B4 (Tabla 24).

25 Tabla 24:

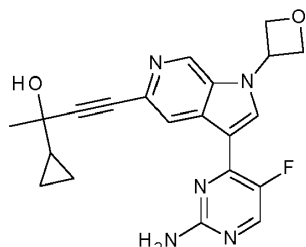
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
-----------	------------	-----------------------

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
114		Intermediario 155
115		Intermediario 151
116		Intermediario 153
117		Intermediario 154
118		Intermediario 156
124		Intermediario 157
125		Intermediario 158

a) Preparación de compuestos 119 y 120

Compuesto 119 (primer enantiómero en eluir; R o S)
 Compuesto 120 (segundo enantiómero en eluir; S o R)

5 El Compuesto 88 (0.04 g, 0.09 mmol) se purificó mediante SFC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna, Fenomenex Lux® 5u Cellulose-4, 250 x 21.2 mm, 5 µm; fase móvil, CO₂ (60%), MeOH (40%); detector, UV 240 nm. Esto dio el Compuesto 119 (primer enantiómero en eluir; R o S) como un sólido color amarillo pálido (0.01 g, 33%) y el Compuesto 120 (segundo enantiómero en eluir; S o R) como un sólido color amarillo pálido (0.01 g, 32%).

Ejemplo C2a) Preparación del compuesto 121 y 122

Compuesto 121 (primer enantiómero en eluir; R o S)
 Compuesto 122 (segundo enantiómero en eluir; S o R)

10 El Compuesto 97 (0.20 g, 0.51 mmol) se purificó mediante SFC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna, Phenomenex Lux® 5u Cellulose-4, 250 x 21.2 mm, 5 µm; fase móvil, CO₂ (45%), alcohol isopropílico (55%); detector, UV 240 nm. Esto dio el Compuesto 121 (primer enantiómero en eluir; R o S) como un sólido color amarillo pálido (0.08 g, 41%) y el Compuesto 122 (segundo enantiómero en eluir; S o R) como un sólido color amarillo pálido (0.08 g, 42%).

Parte AnalíticaLCMS

15 Los experimentos de espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención y iones de masa asociados se llevaron a cabo usando los siguientes métodos:

20 **Método A:** Los experimentos se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters ZMD conectado a un sistema Waters 1525 LC con un detector de arreglo de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electrorrociado operando en modo de iones positivos y negativos. Se llevó a cabo una detección adicional usando un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex 85. LC se llevó a cabo usando una columna Luna C18 de 3micrones 30 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 2 ml/minuto. El sistema de solventes inicial fue agua que contenía 0,1% de ácido fórmico 95% (solvente A) y acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico 5% (solvente B) durante el primer 0.5 minuto seguido por un gradiente hasta solvente A 5% y solvente B 95% a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de solventes final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

25 **Método B:** Los experimentos se llevaron a cabo en un espectrómetro cuadrupolar Waters VG Platform II conectado a un sistema Hewlett Packard 1050 LC con un detector de arreglo de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electrorrociado operando en modo de iones positivos y negativos. Se llevó a cabo una detección adicional usando un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex 85. LC se llevó a cabo usando una columna Luna C18 de 3micrones 30 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 2 ml/minuto. El sistema de solventes inicial fue agua que contenía 0,1% de ácido fórmico 95% (solvente A) y acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico 5% (solvente B) durante el primer 0.3 minuto seguido por un gradiente hasta solvente A 5% y solvente B 95% a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de solventes final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

30 **Método C:** Los experimentos se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters Platform LC conectado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC con un detector de arreglo de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electrorrociado operando en modo de iones positivos y negativos. Se llevó a cabo una detección adicional usando un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex 85. LC se llevó a cabo usando una columna Fenomenex Luna C18 de 3micrones 30 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 2 ml/minuto. El sistema de solventes

inicial fue agua que contenía 0,1% de ácido fórmico 95% (solvente A) y acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico 5% (solvente B) durante el primer 0.5 minuto seguido por un gradiente hasta solvente A 5% y solvente B 95% a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de solventes final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

5 Método D: Los experimentos se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters ZQ conectado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC con bomba cuaternaria y detector PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electrorrociado operando en modo de iones positivos y negativos. Se llevó a cabo una detección adicional usando un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex 65. LC se llevó a cabo usando una columna Fenomenex Luna C18 de 3micrones 30 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 2 ml/minuto. El sistema de solventes inicial fue agua que contenía 0,1% de ácido fórmico 95% (solvente A) y acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico 5% (solvente B) durante el primer 0.3 minuto seguido por un gradiente hasta solvente A 5% y solvente B 95% a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de solventes final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

15 Método E: Los experimentos se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters Micromass ZQ2000 conectado a un sistema Waters Acquity UPLC con un detector UV PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electrorrociado operando en modo de iones positivos y negativos. LC se llevó a cabo usando una columna Acquity BEH C18 de 1,7micrones, una columna Acquity BEH Shield RP18 de 1,7micrones o una columna Acquity HST de 1,8micrones. Cada columna tenía unas dimensiones de 100 x 2,1mm y se mantuvo a 40°C con una velocidad de flujo de 0.4 ml/minuto. El sistema de solventes inicial fue agua que contenía 0,1% de ácido fórmico 95% (solvente A) y acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico 5% (solvente B) durante el primer 0.4 minuto seguido por un gradiente hasta solvente A 5% y solvente B 95% a lo largo de los siguientes 5.2 min. El sistema de solventes final se mantuvo constante durante 0.8 min adicional.

Datos RMN

Los valores de contenido de ácido (por ejemplo ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos provistos en la presente son los obtenidos en forma experimental y pueden variar al usar diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido fórmico o ácido acético informado en la presente se determinó por integración ¹H RMN. Los compuestos con un contenido ácido inferior a 0.5 equivalentes se pueden considerar como bases libres.

Los experimentos RMN en la presente se llevaron a cabo usando un espectrómetro Varian Unity Inova con secuencias de pulso estándar, operando a 400 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) hacia abajo a partir de tetrametilsilano (TMS), que se usó como estándar interno.

30 Compuesto 2

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.96 min, m/z [M+H]⁺ = 352

35 Compuesto 3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.89 min, m/z [M+H]⁺ = 366

Compuesto 4

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,30-12.10 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7,04-7.03 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.89 min, m/z [M+H]⁺ = 308

Compuesto 5

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.78 min, m/z [M+H]⁺ = 308

Compuesto 6 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes)

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 0,5H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4,36-4.32 (m, 2H), 3,86-3.81 (m, 1H), 3,69-3.64 (m, 2H), 3,49-3.47 (m, 1H), 2,86-2.83 (m, 1H), 1,93-1.88 (m, 1H), 1,65-1.61 (m, 1H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.01 min, m/z [M+H]⁺ = 378

Compuesto 7

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.45-2.40 (m, 4H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.67 min, m/z [M+H]⁺ = 407

Compuesto 8

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.00 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).

10 LCMS (Método E): Rt = 2.29 min, m/z [M+H]⁺ = 372/374

Compuesto 9

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.28 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 1.01 (s, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 1.64 min, m/z [M+H]⁺ = 292

15 Compuesto 10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 1.06 min, m/z [M+H]⁺ = 322

20 Compuesto 11

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ácido trifluoroacético) δ ppm: 9.51 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.55 min, m/z [M+H]⁺ = 351

Compuesto 12

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.71 min, m/z [M+H]⁺ = 338

Se aisló un segundo lote con 1.5 equivalentes de ácido fórmico presentes.

30 Compuesto 13

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.36 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.83 min, m/z [M+H]⁺ = 308

35 Compuesto 14 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.39 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 0.5H), 6.90 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.33 min, m/z [M+H]⁺ = 328/330

Compuesto 15 (Ácido fórmico 1.8 equivalentes)

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1.8H), 7.08 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.07 min, m/z [M+H]⁺ = 336

Compuesto 16

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.88 min, m/z [M+H] $^+$ = 370/372

- 5 Se aisló un segundo lote con 1.0 equivalentes de ácido fórmico presentes.

Compuesto 17 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.04-5.03 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

- 10 LCMS (Método E): Rt = 3.19 min, m/z [M+H] $^+$ = 439/441

Compuesto 18 (Ácido fórmico 1.5 equivalentes)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1.5H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.46-5.20 (br s, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

- 15 LCMS (Método E): Rt = 2.33 min, m/z [M+H] $^+$ = 362

Compuesto 19

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 3.17 min, m/z [M+H] $^+$ = 396/398

- 20 Compuesto 20 (Ácido fórmico 0.2 equivalentes)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 0.2H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 2.92 min, m/z [M+H] $^+$ = 455/457

- 25 Compuesto 21

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.01 (s, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.53 min, m/z [M+H] $^+$ = 398/400

Compuesto 22

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.01 (s, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 1.85 min, m/z [M+H] $^+$ = 364

Compuesto 23

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.76 min, m/z [M+H] $^+$ = 469/471

Compuesto 24

- 40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.54 min, m/z [M+H] $^+$ = 400/402

Compuesto 25 (Ácido fórmico 0.2 equivalentes)

ES 2 773 138 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 0,2H), 6.90 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.69 min, m/z [M+H]⁺ = 386/388

Compuesto 26 (Ácido fórmico 0.2 equivalentes)

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 0,2H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 2.20 min, m/z [M+H]⁺ = 421

Compuesto 27 (Ácido fórmico 0.4 equivalentes)

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 0,4H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11-7.00 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.90-4.74 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.13 min, m/z [M+H]⁺ = 435

Compuesto 28

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.65-4.66 (m, 4H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.55-3.57 (m, 1H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.91 min, m/z [M+H]⁺ = 364

Compuesto 29

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 4H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.84 min, m/z [M+H]⁺ = 394

Compuesto 30

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.82 min, m/z [M+H]⁺ = 379

Compuesto 31 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1,5H), 8.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.0, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 2.11 min, m/z [M+H]⁺ = 405

Compuesto 32 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes).

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 0.5 H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.60-0.38 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.26 min, m/z [M+H]⁺ = 378

Compuesto 33

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.13 (s, 6H).

40 LCMS (Método E): Rt = 2.84 min, m/z [M+H]⁺ = 426/428

Compuesto 34 (Ácido fórmico 1.7 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1,7H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.56 min, m/z [M+H]⁺ = 363

Se aisló un segundo lote como base libre.

Compuesto 35

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.16-5.12 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.38 min, m/z [M+H]⁺ = 380

Compuesto 36

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: d 8.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.56 min, m/z [M+H]⁺ = 428

Compuesto 37

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.97-1.68 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.40 min, m/z [M+H]⁺ = 406

Compuesto 38 (Ácido fórmico 1.5 equivalentes)

20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (s, 1.5H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 6H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.25 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.36 min, m/z [M+H]⁺ = 406

Compuesto 39 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes)

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1.5H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.05 min, m/z [M+H]⁺ = 410

Compuesto 40

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.13 (s, 6H), 1.03 (dd, J = 6, 8, 15.7 Hz, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.32 min, m/z [M+H]⁺ = 394

Compuesto 41

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.97 (s, 1H), 8.63 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.63 min, m/z [M+H]⁺ = 377

35 Compuesto 42 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 0.5H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.04 min, m/z [M+H]⁺ = 378

40 Compuesto 43 (Ácido fórmico 0.6 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 0.6H), 6.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.08 (s, 6H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 2.10 min, m/z [M+H]⁺ = 380

Compuesto 44 (Ácido fórmico 0.6 equivalentes)

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.6H), 6.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.10 min, m/z [M+H]⁺ = 366

Compuesto 45 (Ácido fórmico 0.9 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.40 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 0.9H), 6.62 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 1.52 (s, 6H).

10 LCMS (Método E): Rt = 2.19 min, m/z [M+H]⁺ = 312

Compuesto 46 (Ácido fórmico 0.8 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 0.8H), 7.98 (s, 1H), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.94 min, m/z [M+H]⁺ = 380

15 Compuesto 47

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 5.5, 15.4 Hz, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (dd, J = 5.5, 7.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.04 min, m/z [M+H]⁺ = 422

20 Compuesto 48 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.29 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.35-3.17 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.22 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 2.10 min, m/z [M+H]⁺ = 322

25 Compuesto 49 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.82 min, m/z [M+H]⁺ = 379

30 Compuesto 50 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 2H), 8.18-8.16 (m, 2H), 6.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.96 min, m/z [M+H]⁺ = 393

35 Compuesto 51

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.86 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.41 (dd, J = 5.7, 10.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.18 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.04 min, m/z [M+H]⁺ = 380

40 Compuesto 52

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.82 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.28 min, m/z [M+H]⁺ = 395

Compuesto 53

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.75 (dd, J = 6.3, 13.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 4H), 1.13 (s, 6H), 0.99 - 0.90 (m, 1H), 0.51 - 0.45 (m, 2H), 0.20 - 0.15 (m, 2H).

5 LCMS (Método E): Rt = 2.33 min, m/z [M+H]⁺ = 406

Compuesto 54

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

10 LCMS (Método E): Rt = 2.46 min, m/z [M+H]⁺ = 370

Compuesto 55

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.43-1.29 (m, 4H).

15 LCMS (Método E): Rt = 2.07 min, m/z [M+H]⁺ = 392

Compuesto 56 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.53-8.50 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.55-5.49 (m, 1H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.99 min, m/z [M+H]⁺ = 333

20 Compuesto 57 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.69 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.87 min, m/z [M+H]⁺ = 347

Compuesto 58

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.90 min, m/z [M+H]⁺ = 414/416

Compuesto 59 (Ácido acético 0.87 equivalentes)

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.91 (s, 2,6H), 1.86 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.95 min, m/z [M+H]⁺ = 429

Compuesto 60

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.47-5.45 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.42 min, m/z [M+H]⁺ = 391

Compuesto 61 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1,5H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 1.50 (s, 6H).

40 LCMS (Método E): Rt = 2.54 min, m/z [M+H]⁺ = 362

Compuesto 62 (Ácido fórmico 0.6 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 0,6H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (s, 2H),

ES 2 773 138 T3

1.08 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.62 min, m/z [M+H]⁺ = 338

Compuesto 63

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.95 min, m/z [M+H]⁺ = 423

Compuesto 64

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.34 min, m/z [M+H]⁺ = 384

Se aisló un segundo lote con 1.0 equivalentes de ácido fórmico presentes.

Compuesto 65 (Ácido fórmico 0.5 equivalentes)

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 0,5H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5,99-5.92 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5,11-4.98 (m, 4H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.87 min, m/z [M+H]⁺ = 350

Compuesto 66 (Ácido fórmico 0.6 equivalentes)

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.07 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 0,6H), 8,18-8.15 (m, 1H), 7.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.93 min, m/z [M+H]⁺ = 366

Compuesto 67

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.81 min, m/z [M+H]⁺ = 400

Compuesto 68

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.06 min, m/z [M+H]⁺ = 380

Compuesto 69

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,27-9.21 (m, 1H), 8.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3,52-3.49 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.96 min, m/z [M+H]⁺ = 409

Compuesto 70

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5,39-5.31 (m, 1H), 3,80-3.75 (m, 2H), 3,51-3.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.82 min, m/z [M+H]⁺ = 381

Compuesto 71

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H),

ES 2 773 138 T3

7.50 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.43-1.20 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.98 min, m/z [M+H]⁺ = 460

Compuesto 72

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.98 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.75 min, m/z [M+H]⁺ = 434

Compuesto 73

- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.28 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.33-1.24 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.57 min, m/z [M+H]⁺ = 410

Se aisló un segundo lote con 1.3 equivalentes de ácido fórmico presentes.

Compuesto 74

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.02-5.93 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.32 min, m/z [M+H]⁺ = 368

Compuesto 75 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: d 9.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 2.5, 11.3 Hz, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.42-1.23 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.68 min, m/z [M+H]⁺ = 417

Compuesto 76

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.57 min, m/z [M+H]⁺ = 384

Compuesto 77 (Ácido fórmico 1.7 equivalentes)

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 2.7H), 7.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 2.94 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24-1.99 (m, 6H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.56 min, m/z [M+H]⁺ = 391

Compuesto 78 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.67 min, m/z [M+H]⁺ = 419

Compuesto 79 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 1.59 min, m/z [M+H]⁺ = 405

Compuesto 80 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

ES 2 773 138 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.61 min, m/z [M+H]⁺ = 391

5 Compuesto 81

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.86 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.11 min, m/z [M+H]⁺ = 380

10 Compuesto 82 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.40-1.30 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.16 min, m/z [M+H]⁺ = 406

15 Compuesto 83 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: d 8.87 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.16 min, m/z [M+H]⁺ = 380

20 Compuesto 84

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: d 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 1.98 min, m/z [M+H]⁺ = 380

25 Compuesto 85 (Ácido fórmico 1.2 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1,2H), 6.64 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 1.91 min, m/z [M+H]⁺ = 423

30 Compuesto 86

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.54 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.60-4.54 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.55 min, m/z [M+H]⁺ = 398

Compuesto 87

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.86 min, m/z [M+H]⁺ = 410

Compuesto 88

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.80-0.50 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.87 min, m/z [M+H]⁺ = 410

Compuesto 89

ES 2 773 138 T3

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2,11-2.02 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 4H), 1,79-1.68 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 3.26 min, m/z [M+H]⁺ = 424

5 Compuesto 90

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8,34-8.31 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2,10-2.02 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 2.97 min, m/z [M+H]⁺ = 398

10 Compuesto 91

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: d 8.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2,17-2.08 (m, 2H), 2.02 (s, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 2.95 min, m/z [M+H]⁺ = 451

15 Compuesto 92

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3,35-3.32 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2,11-2.03 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): Rt = 3.83 min, m/z [M+H]⁺ = 418/420

Compuesto 93

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.50 (s, 1H), 8.25 - 8.22 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3,35-3.33 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2,66-2.58 (m, 1H), 2,16-2.06 (m, 2H), 1,97-1.90 (m, 4H), 1,78-1.67 (m, 4H), 1,20-1.13 (m, 2H), 1,06-0.99 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 3.32 min, m/z [M+H]⁺ = 450

Compuesto 94

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6,38-6.30 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2,45-2.39 (m, 1H), 1,97-1.91 (m, 4H), 1,78-1.67 (m, 4H), 1,15-1.02 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.97 min, m/z [M+H]⁺ = 434

Compuesto 95

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2,70-2.62 (m, 2H), 2,44-2.35 (m, 2H), 2,19-2.13 (m, 2H), 2,01-1.88 (m, 2H), 1.27 (s, 1H).

LCMS (Método E): Rt = 2.72 min, m/z [M+H]⁺ = 396

Compuesto 96

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.0, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2,12-2.03 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1,19-1.12 (m, 1H), 0,57-0.35 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 3.68 min, m/z [M+H]⁺ = 460

Compuesto 98

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6,38-6.30 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2,45-2.37 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1,20-1.03 (m, 5H), 0,59-0.48 (m, 2H), 0,47-0.35 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 3.04 min, m/z [M+H]⁺ = 434

Compuesto 99

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 5.40-5.31 (m, 2H), 3.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.57-0.37 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.46 min, m/z [M+H]⁺ = 457

5 Compuesto 100

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.94-4.89 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.57-0.37 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 3.07 min, m/z [M+H]⁺ = 444

10 Compuesto 101

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.11 (s, 6H), 0.60-0.39 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 3.12 min, m/z [M+H]⁺ = 424

15 Compuesto 102

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 3H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.58-0.37 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.29 min, m/z [M+H]⁺ = 447

20 Compuesto 103

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.07 (s, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 1H), 0.60-0.39 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 3.04 min, m/z [M+H]⁺ = 409

Compuesto 105 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.30-2.23 (m, 4H), 2.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.14 min, m/z [M+H]⁺ = 465

30 LCMS (Método E): Rt = 2.73 min, m/z [M+H]⁺ = 436

Compuesto 106 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.39-5.38 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23-2.03 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.60-0.38 (m, 4H).

35 LCMS (Método E): Rt = 2.16 min, m/z [M+H]⁺ = 449

Compuesto 107

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.42-5.35 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.60-0.38 (m, 4H).

40 LCMS (Método E): Rt = 2.12 min, m/z [M+H]⁺ = 421

Compuesto 108 (Ácido fórmico 0.7 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 0.7H), 6.63 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.60-0.38 (m, 4H).

45

ES 2 773 138 T3

LCMS (Método E): Rt = 2.22 min, m/z [M+H]⁺ = 479

Compuesto 109

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.60-0.38 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.67 min, m/z [M+H]⁺ = 432

Compuesto 110

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 5.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.11-5.03 (m, 4H).

10 LCMS (Método E): Rt = 2.61 min, m/z [M+H]⁺ = 402

Compuesto 114

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.39 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.19-1.06 (m, 2H).

15 LCMS (Método E): Rt = 1.60 min, m/z [M+H]⁺ = 391

Compuesto 115

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 3H), 1.48 (s, 3H).

20 LCMS (Método E): Rt = 1.61 min, m/z [M+H]⁺ = 421

Compuesto 116 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.51 (s, 6H).

25 LCMS (Método E): Rt = 1.79 min, m/z [M+H]⁺ = 420

Compuesto 117 (Ácido fórmico 0.85 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.50-8.49 (m, 2H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).

30 LCMS (Método E): Rt = 1.85 min, m/z [M+H]⁺ = 434

Compuesto 118

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ácido trifluoroacético) δ ppm: 9.64 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 2.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.59 (s, 6H).

35 LCMS (Método E): Rt = 1.70 min, m/z [M+H]⁺ = 393

Compuesto 119

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.33 - 1.25 (m,

40 1H), 0.80 - 0.51 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.83 min, m/z [M+H]⁺ = 410

Compuesto 120

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.73 (s,

3H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 0.80 - 0.50 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.83 min, m/z [M+H]⁺ = 410

Compuesto 121

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.92 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 5.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 0.80 - 0.52 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.62 min, m/z [M+H]⁺ = 394

Compuesto 122

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.91 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 5.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.11 - 5.07 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 0.80 - 0.52 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.62 min, m/z [M+H]⁺ = 394

Compuesto 123 (Ácido fórmico 1.8 equivalentes)

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 2,8H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 1.55 min, m/z [M+H]⁺ = 407

Compuesto 124

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ácido trifluoroacético) δ ppm: 9.58 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.14-3.99 (m, 4H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 1.50 (s, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 1.59 min, m/z [M+H]⁺ = 393

Compuesto 125

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 4H) 3.23 (s, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 1.55 min, m/z [M+H]⁺ = 365

Compuesto 126 (Ácido fórmico 0.7 equivalentes)

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 0,7H), 6.63 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.60-0.38 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.22 min, m/z [M+H]⁺ = 479

Compuesto 127

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.59-4.42 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.94 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.75 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.62-0.40 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.17 min, m/z [M+H]⁺ = 465

Compuesto 128

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 7.5, 10.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 4.2, 10.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.56-1.53 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.60-0.39 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.92 min, m/z [M+H]⁺ = 410

Compuesto 129

ES 2 773 138 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1,20-1.12 (m, 1H), 0,59-0.37 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.78 min, m/z [M+H]⁺ = 422

5 Compuesto 130

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 3,2, 14.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 7,6, 14.4 Hz, 1H), 4,25-4.17 (m, 1H), 3,78-3.71 (m, 1H), 3,66-3.59 (m, 1H), 2,07-1.97 (m, 1H), 1,82-1.73 (m, 2H), 1.55 (s, 4H), 1,22-1.14 (m, 1H), 0,60-0.39 (m, 4H).

10 LCMS (Método E): Rt = 2.89 min, m/z [M+H]⁺ = 422

Compuesto 131

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5,57-5.50 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4,16-4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 5,7, 10.1 Hz, 1H), 3,88-3.80 (m, 1H), 2,65-2.55 (m, 1H), 2,25-2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1,22-1.14 (m, 1H), 0,61-0.39 (m, 4H).

15 LCMS (Método E): Rt = 2.73 min, m/z [M+H]⁺ = 408

Compuesto 132

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.42 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1,22-1.14 (m, 1H), 0,61-0.39 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.39 min, m/z [M+H]⁺ = 338

20 Compuesto 133

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6,16-6.09 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1,21-1.13 (m, 1H), 0,58-0.37 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.52 min, m/z [M+H]⁺ = 408

25 Compuesto 134

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3,14-3.09 (m, 2H), 2.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1,34-1.25 (m, 1H), 0,80-0.51 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.56 min, m/z [M+H]⁺ = 464

30 Compuesto 135

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5,37-5.31 (m, 2H), 3.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3,52-3.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1,22-1.14 (m, 1H), 0,60-0.38 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.09 min, m/z [M+H]⁺ = 407

35 Compuesto 136

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5,40-5.30 (m, 2H), 3.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3,48-3.41 (m, 2H), 2,59-2.52 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1,22-1.14 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0,60-0.38 (m, 4H).

LCMS (Método E): Rt = 2.16 min, m/z [M+H]⁺ = 421

40 Compuesto 137

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.92 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5,72-5.65 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 7,5, 7.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 6,0, 7.4 Hz, 4H), 4,71-4.48 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 1,35-1.27 (m, 1H), 0,90-0.83 (m, 1H), 0,77-0.59 (m, 3H).

LCMS (Método E): Rt = 2.71 min, m/z [M+H]⁺ = 412

45 Compuesto 138 (Ácido fórmico 1.0 equivalentes)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 1.3, 8.6$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.79-0.50 (m, 4H).

5 LCMS (Método E): $R_t = 2.37$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$

Compuesto 139

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.41-5.32 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.60-0.38 (m, 4H).

10 LCMS (Método E): $R_t = 2.26$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435$

Compuesto 140

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.39-5.31 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.48 (dd, $J = 5.8, 7.6$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.58-0.39 (m, 6H), 0.17-0.11 (m, 2H).

15 LCMS (Método E): $R_t = 2.41$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447$

Compuesto 141

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.13 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.41-5.35 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.60-0.39 (m, 4H).

20 LCMS (Método E): $R_t = 2.24$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435$

Compuesto 142

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 7H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.60-0.38 (m, 4H).

25 LCMS (Método E): $R_t = 2.49$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461$

Compuesto 143

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.96 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 9H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.59-0.38 (m, 4H).

30 LCMS (Método E): $R_t = 2.68$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406$

Compuesto 144

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (Método E): $R_t = 2.42$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380$

35 Compuesto 145

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: d 9.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.48 (tt, $J = 6.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.44 (q, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.60-0.38 (m, 4H).

LCMS (Método E): $R_t = 3.41$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475$

40 Compuesto 146

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.07 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 7H), 1.25-1.12 (m, 3H), 0.59-0.37 (m, 4H).

LCMS (Método E): $R_t = 2.73$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475$

45 Compuesto 147

ES 2 773 138 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

5 LCMS (Método E): Rt = 2.32 min, m/z [M+H]⁺ = 435

Compuesto 148 (Ácido fórmico 0.6 equivalentes)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 0,6H), 7.95-7.89 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.48-5.48 (m, 1H), 4.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

10 LCMS (Método E): Rt = 1.81 min, m/z [M+H]⁺ = 393

Compuesto 149

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 0,5H), 8.11 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.32-5.32 (m, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.62-0.48 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H).

15 LCMS (Método E): Rt = 2.61 min, m/z [M+H]⁺ = 392

Compuesto 150

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.09-5.00 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

20 LCMS (Método E): Rt = 2.58 min, m/z [M+H]⁺ = 409

Compuesto 151

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 4.65 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.95-2.74 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.52 (s, 6H).

25 LCMS (Método E): Rt = 1.98 min, m/z [M+H]⁺ = 427

Compuesto 152

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

30 LCMS (Método E): Rt = 2.11 min, m/z [M+H]⁺ = 503

Compuesto 153

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.43-5.36 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.66 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.43 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

35

LCMS (Método E): Rt = 2.24 min, m/z [M+H]⁺ = 453

Compuesto 154

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.44 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.61-0.48 (m, 2H), 0.48-0.37 (m, 2H).

40

LCMS (Método E): Rt = 2.53 min, m/z [M+H]⁺ = 435

Compuesto 155

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.39-5.33 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.38 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.61-0.48 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

45

ES 2 773 138 T3

LCMS (Método E): Rt = 2.27 min, m/z [M+H]⁺ = 451

Compuesto 156

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.37-5.34 (m, 2H), 3.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 5H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.32 min, m/z [M+H]⁺ = 465

Compuesto 157

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.37-5.29 (m, 2H), 3.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.61-0.48 (m, 2H), 0.47-0.34 (m, 4H), 0.34-0.28 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.28 min, m/z [M+H]⁺ = 433

Compuesto 158

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.41-5.32 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 4H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.61-0.48 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.42 min, m/z [M+H]⁺ = 465

Compuesto 159

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 3.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.55 (d, J = 50.2 Hz, 2H), 0.42 (d, J = 39.5 Hz, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.25 min, m/z [M+H]⁺ = 435

Compuesto 160

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 3.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.05 min, m/z [M+H]⁺ = 413

Compuesto 161

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.52 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.04 min, m/z [M+H]⁺ = 425

Compuesto 162

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 3.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 5.4, 9.6 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.62-0.48 (m, 2H), 0.48-0.37 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.35 min, m/z [M+H]⁺ = 465

Compuesto 163

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.76 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.61-0.49 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.19 min, m/z [M+H]⁺ = 467

Compuesto 164

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.61-0.37 (m, 7H), 0.36-0.32 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 1.89 min, m/z [M+H]⁺ = 443

5 **Compuesto 165**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 4H), 2.13-2.06 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 1H), 0.59-0.38 (m, 6H), 0.14-0.08 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.32 min, m/z [M+H]⁺ = 475

10 **Compuesto 166**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 3.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.00 min, m/z [M+H]⁺ = 407

15 **Compuesto 167**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.61-0.48 (m, 2H), 0.48-0.37 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 2.42 min, m/z [M+H]⁺ = 517

20 **Compuesto 168**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.71-8.69 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H).

Parte farmacológica

25 Ensayo biológico A

Inhibición de la actividad de la quinasa inductora de NF-kappaB recombinante humano (NIK/MAP3K14)

La solución amortiguadora de ensayo fue Tris 50 mM con pH 7,5 conteniendo EGTA 1 mM (ácido etilenglicoltetraacético), DTT 1 mM (ditiotreitól), Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 5 mM, Tween 20 0,01%. Los ensayos se realizaron en placas de alta unión Mesoscale de 384 pocillos que habían sido recubiertas con proteína básica de mielina (MBP) y bloqueadas con albúmina sérica bovina para prevenir la unión no específica. Todos los componentes ensayados se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se hicieron diluciones adicionales en solución amortiguadora de ensayo. La concentración de DMSO final fue 1% (volumen en volumen) en ensayos. Las incubaciones consistieron de compuesto (DMSO 1% en pocillos control y blanco), adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 μM y enzima sustituta de NIK/MAP3K14 10 nM con solución amortiguadora en los pocillos blanco. Las incubaciones se realizaron durante 1 hora a 25°C y luego fueron seguidas por lavado e incubación secuencial con anti-fosfo-MBP de conejo y anticuerpo anti-Ig de conejo Sulfotag antes de la lectura de Sulfotag unido en un Mesoscale Discovery. La señal obtenida en los pocillos conteniendo las muestras blanco se sustrajo a los otros pocillos y se determinaron las IC₅₀ por ajuste a una curva sigmoidea del % de inhibición del control versus concentración del compuesto en Log₁₀.

40 Ensayo biológico A2

Inhibición de la actividad de autofosforilación de la quinasa inductora de NF-kappaB recombinante humano (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®)

Se midió la actividad de autofosforilación de NIK/MAP3K14 usando el formato AlphaScreen® (αscreen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos ensayados se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se hicieron diluciones adicionales en solución amortiguadora de ensayo. La concentración de DMSO final fue 1% (volumen en volumen) en los ensayos. La solución amortiguadora de ensayo fue Tris 50 mM con pH 7,5 conteniendo EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreitól) 1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 5 mM, Tween 20 0,01%. Los ensayos se realizaron en placas Alpha de 384 pocillos (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron de compuesto, adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 microM y NIK/MAP3K14 0,2 nM. Las incubaciones se iniciaron por agregado de enzima NIK/MAP3K14 marcada con GST, realizadas durante 1 hora a 25 °C y terminaron por el agregado de

solución amortiguadora de detención conteniendo el anticuerpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Se agregaron microesferas aceptoras de Proteína A y dador de Glutati3n antes de la lectura usando un lector de placas multimarca EnVision® (Perkin Elmer). La se3al obtenida en los pocillos conteniendo muestras blanco se sustrajo a todos los dem3as pocillos y se determinaron las IC₅₀ por ajuste a una curva sigmoidea del % de inhibici3n del control versus la concentraci3n del compuesto en Log₁₀.

Ensayo biol3gico B

Efecto de los compuestos sobre los niveles de P-IKKα en c3lulas L363

Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentraci3n de DMSO final fue 1% (volumen en volumen) en los ensayos celulares. Las c3lulas L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con GlutaMax y suero fetal bovino 10% (PAA). Las c3lulas se mantuvieron como de rutina en densidades de entre 0,2x10⁶ c3lulas por ml y 1x10⁶ c3lulas por ml a 37°C en una atm3sfera humidificada con CO₂ 5%. Las c3lulas se hicieron pasar dos veces por semana separando para obtener la densidad baja. Las c3lulas se sembraron en placas de 96 pocillos (Nunc 167008) a 2x10⁶ por ml de medio en un volumen de 75 μl por pocillo m3as 25 μl de factor activador de c3lulas B humano recombinante BAFF/BIYS/TNFSF13B 1 μg/ml. Las c3lulas sembradas se incubaron a 37°C en una atm3sfera humidificada con CO₂ 5% durante 24 horas. Los f3rmacos y/o solventes se agregaron (20 μl) hasta un volumen final de 120 μl. Luego de 2 horas de tratamiento las placas se quitaron del incubador y se llev3 a cabo la lisis celular por el agregado de 30 μl de soluci3n amortiguadora de lisis 5x seguido por agitaci3n en un agitador de placas a 4°C durante 10 minutos. Al final de esta incubaci3n las c3lulas lisadas se centrifugaron a 800 x g durante 20 minutos a 4°C y estudi3 el lisado para analizar los niveles de P-IKKα por inmunoensayo en s3ndwich realizado en placas Mesoscale recubiertas con anticuerpo anti-conejo. Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos por duplicado. Con el prop3sito de tamizaje inicial, los compuestos se ensayaron usando una curva de diluci3n de 8 puntos (diluciones seriales 1:3). Para cada experimento, se corrieron en paralelo controles (conteniendo MG132 y BAFF pero sin f3rmaco de prueba) y una incubaci3n blanco (conteniendo MG132 y BAFF y ADS125117 10 μM, una concentraci3n de prueba que se conoce que da inhibici3n completa). El valor de la incubaci3n con blanco se sustrajo de todos los valores de control y muestra. Para determinar la IC₅₀ se hice el ajuste a una curva sigmoidea del gr3fico de % de inhibici3n de los niveles de P-IKKα controles versus la concentraci3n del compuesto en Log₁₀.

Ensayo biol3gico C

Determinaci3n de la actividad antiproliferativa sobre c3lulas LP-1, L-363 y JJJ-3

Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO y se hicieron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentraci3n de DMSO final fue 0,3% (volumen en volumen) en los ensayos de proliferaci3n celular. Se evalu3 la viabilidad usando el conjunto de elementos para ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo (Promega). Las c3lulas LP-1, L-363 y JJJ-3 de humano (DSMZ) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM y suero fetal bovino 10% (PAA). Las c3lulas se mantuvieron como de rutina como c3lulas en suspensi3n a 37°C en una atm3sfera humidificada con CO₂ 5%. Se realiz3 el pasaje de las c3lulas en una densidad de sembrado de 0,2x10⁶ /ml dos veces por semana. Las c3lulas se sembraron en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejido negras (Perkin Elmer). Las densidades usadas para el plaqueo variaron en un rango entre 2.000 y 6.000 c3lulas por pocillo en un volumen total de 75 μl de medio. Despu3s de veinticuatro horas, se agregaron los f3rmacos y/o solventes (25 μl) hasta un volumen final de 100 μl. Luego de 72 horas de tratamiento las placas se quitaron del incubador y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se agregaron 100 μl de reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo que luego fue cubierto (Perkin Elmer Topseal) y agitado en un agitador de placa durante 10 minutos. Se midi3 la luminiscencia en un HTS Topcount (Perkin Elmer). Dentro de cada experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos por duplicado. Con el prop3sito de tamizaje inicial, los compuestos se ensayaron usando una curva de diluci3n de 9 puntos (diluciones seriales 1:3). Para cada experimento, se corrieron en paralelo controles (sin contener f3rmaco) y una incubaci3n blanco (conteniendo c3lulas leídas al momento del agregado del compuesto). El valor blanco se sustrajo de todos los valores de control y muestra. Para cada muestra, el valor medio para el crecimiento celular (en unidades relativas de luz) se expres3 como un porcentaje del valor medio para el crecimiento celular del control.

Los datos para los compuestos (Co.) de la invenci3n en los ensayos anteriores se proveen en la Tabla 25 (los valores en la Tabla 25 son valores promediados para todas las mediciones de todos los lotes de un compuesto).

Tabla 25

Co.	IC ₅₀ (nM) bioquímico (MSD MBP)	IC ₅₀ (nM) por αscreen	IC ₅₀ (nM) celular IKKα	EC ₅₀ (nM) de JJJ-3	EC ₅₀ (nM) de L-363	EC ₅₀ (nM) de LP-1
1	6.9	4.0	93	200	180	3200

ES 2 773 138 T3

Co.	IC ₅₀ (nM) bioquímico (MSD MBP)	IC ₅₀ (nM) por αscreen	IC ₅₀ (nM) celular IKKα	EC ₅₀ (nM) de JJN-3	EC ₅₀ (nM) de L-363	EC ₅₀ (nM) de LP-1
2	9.7	48	82	220	210	1900
3	15	34	75	500	230	11000
4	46	21	130	420	400	5300
5	1.6	8.0	30	160	94	320
6	2.3	11	68	860	790	3000
7	15	210	540	1900	1900	3200
8	3.3	1.0	8	94	250	2700
9	1.1	2.0	37	74	120	1200
10	9.2	29	100	80	46	230
11	8.0	27	300	41	130	600
12	7.4	3.0	150	1300	1200	12000
13	30	150	n.c.	150	36	710
14	0.9	0.4	11	75	75	390
15	4.8	12	16	120	44	370
16	4.3	2.0	7.3	35	57	92
17	4.9	6.0	17	460	810	8000
18	3.7	8.0	47	340	450	1500
19	5.3	16	18	160	430	1200
20	9.4	15	30	1000	5000	11000
21	18	3.0	13	66	74	2800
22	20	9.0	75	280	190	1600
23	30	9.0	89	2500	9900	7700
24	8.7	15	13	140	96	760
25	9.9	20	11	110	63	190
26	49	19	120	5600	11000	15000
27	25	70	360	9700	>10000	>10000
28	17	49	84	1200	810	5800
29	140	110	6300	>10000	>10000	>10000
30	120	930	1700	12000	24000	>10000
31	36	79	110	1900	6400	>10000
32	59	40	89	460	740	1500
33	4.2	16	53	150	1100	4100
34	76	42	160	330	240	4100

ES 2 773 138 T3

Co.	IC ₅₀ (nM) bioquímico (MSD MBP)	IC ₅₀ (nM) por αscreen	IC ₅₀ (nM) celular IKKα	EC ₅₀ (nM) de JJN-3	EC ₅₀ (nM) de L-363	EC ₅₀ (nM) de LP-1
35	120	150	470	2000	3000	3800
36	17	86	900	1700	7900	12000
37	45	100	330	3600	16000	>10000
38	21	56	370	1900	15000	>10000
39	930	1600	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
40	43	110	530	2300	4500	25000
41	3.5	9.0	43	240	290	2200
42	5.7	24	84	330	1500	16000
43	29	38	280	650	4100	>10000
44	25	21	36	250	400	1700
45	3.9	2.0	12	22	90	590
46	60	55	180	1100	3600	>10000
47	2900	9200	n.c.	>10000	>10000	>10000
48	65	16	260	380	650	3900
49	150	360	5900	32000	>10000	>10000
50	140	230	650	2700	7500	>10000
51	48	23	83	990	2400	>10000
52	29	33	99	1200	3200	30000
53	45	57	370	450	>10000	>10000
54	27	17	21	89	59	330
55	84	180	140	380	980	11000
56	25	18	140	840	840	14000
57	17	23	180	1300	910	31000
58	430	700	110	550	500	2000
59	71	230	5000	17000	>10000	>10000
60	8.4	11	19	170	150	14000
61	3.8	5.0	23	260	340	4600
62	250	680	n.c.	970	880	18000
63	600	780	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
64	5.2	29	20	81	51	2000
65	15	54	140	470	400	7000
66	5.8	52	240	250	270	7600
67	57	30	880	2400	2400	>10000

ES 2 773 138 T3

Co.	IC ₅₀ (nM) bioquímico (MSD MBP)	IC ₅₀ (nM) por α screen	IC ₅₀ (nM) celular IKK α	EC ₅₀ (nM) de JJJN-3	EC ₅₀ (nM) de L-363	EC ₅₀ (nM) de LP-1
68	130	47	360	1500	960	16000
69	250	89	600	1800	870	16000
70	28	130	51	210	120	3000
71	26	61	n.c.	550	520	2600
72	6.3	38	n.c.	320	190	7200
73	56	71	n.c.	190	140	1600
74	17	43	n.c.	76	45	1100
75	n.c.	35	n.c.	540	670	>10000
76	n.c.	16	12	140	110	300
77	n.c.	88	n.c.	570	320	4000
78	n.c.	130	n.c.	580	410	2000
79	n.c.	47	n.c.	160	61	2000
80	n.c.	76	n.c.	310	160	2500
81	n.c.	100	n.c.	5700	5900	28000
82	n.c.	35	n.c.	1100	890	13000
83	n.c.	86	n.c.	670	550	4700
84	n.c.	68	n.c.	67	22	250
85	n.c.	33	n.c.	44	15	190
86	n.c.	11	n.c.	9.2	5.9	16
87	n.c.	9.0	n.c.	530	450	1200
88	n.c.	15	n.c.	130	110	220
89	n.c.	130	n.c.	3700	4200	7600
90	n.c.	44	n.c.	720	510	740
91	n.c.	12	n.c.	1100	470	4900
92	n.c.	47	n.c.	54	32	86
93	n.c.	10	n.c.	310	250	860
94	n.c.	31	n.c.	300	200	2700
95	n.c.	7.0	n.c.	150	95	470
96	n.c.	170	n.c.	>10000	6600	>10000
97	n.c.	21	70	170	100	1200
98	n.c.	220	110	78	42	210
99	n.c.	110	n.c.	1100	1100	2000
100	n.c.	61	n.c.	1400	1500	3000

ES 2 773 138 T3

Co.	IC ₅₀ (nM) bioquímico (MSD MBP)	IC ₅₀ (nM) por αscreen	IC ₅₀ (nM) celular IKKα	EC ₅₀ (nM) de JJN-3	EC ₅₀ (nM) de L-363	EC ₅₀ (nM) de LP-1
101	n.c.	38	n.c.	160	160	220
102	n.c.	900	32	35	21	65
103	n.c.	13	49	91	48	680
104	n.c.	53	n.c.	260	180	470
105	n.c.	190	n.c.	200	140	530
106	n.c.	95	n.c.	120	90	340
107	n.c.	88	n.c.	78	57	150
108	n.c.	140	n.c.	270	280	640
109	n.c.	120	n.c.	460	360	1200
110	n.c.	17	n.c.	170	140	580
111	220	190	290	640	1300	7500
112	6.3	17	140	440	1300	14000
113	52	38	660	1400	4600	24000
114	160	190	3800	1600	1500	5500
115	n.c.	4900	n.c.	>10000	>10000	>10000
116	120	170	5300	5600	11000	>10000
117	100	14	3400	3300	9000	>10000
118	240	740	1700	330	1600	3800
119	n.c.	230	n.c.	700	900	2100
120	n.c.	17	20	95	74	200
121	n.c.	680	n.c.	1400	1300	3400
122	n.c.	26	36	100	69	310
123	23% ^a	27% ^a	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
124	40% ^a	33% ^a	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
125	18% ^a	24% ^a	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
126	n.c.	140	n.c.	270	280	640
127	n.c.	180	n.c.	240	190	420
128	n.c.	76	n.c.	130	120	310
129	n.c.	23	n.c.	210	150	920
130	n.c.	28	n.c.	300	190	640
131	n.c.	21	n.c.	150	89	440
132	n.c.	6.5	n.c.	77	30	410
133	n.c.	50	n.c.	140	66	330

ES 2 773 138 T3

Co.	IC ₅₀ (nM) bioquímico (MSD MBP)	IC ₅₀ (nM) por αscreen	IC ₅₀ (nM) celular IKKα	EC ₅₀ (nM) de JJN-3	EC ₅₀ (nM) de L-363	EC ₅₀ (nM) de LP-1
134	n.c.	110	n.c.	4100	3000	24000
135	n.c.	68	n.c.	180	64	410
136	n.c.	120	n.c.	240	140	450
137	n.c.	53	n.c.	550	380	1990
138	n.c.	110	n.c.	94	80	250
139	n.c.	98	n.c.	220	160	340
140	n.c.	100	n.c.	170	140	320
141	n.c.	66	n.c.	96	56	320
142	n.c.	210	n.c.	150	190	410
143	n.c.	74	n.c.	270	170	n.c.
144	n.c.	37	n.c.	35	16	n.c.
145	n.c.	140	n.c.	260	340	n.c.
146	n.c.	200	n.c.	450	580	n.c.
147	n.c.	130	n.c.	1400	530	n.c.
148	n.c.	64	n.c.	9100	7600	n.c.
149	n.c.	22	n.c.	38	22	n.c.
150	n.c.	210	n.c.	1600	1500	n.c.
151	n.c.	54	n.c.	46	45	n.c.
152	n.c.	47	n.c.	48	75	n.c.
153	n.c.	74	n.c.	130	150	n.c.
154	n.c.	190	n.c.	4700	2800	n.c.
155	n.c.	140	n.c.	400	380	n.c.
156	n.c.	190	n.c.	320	360	n.c.
157	n.c.	46	n.c.	180	140	n.c.
158	n.c.	180	n.c.	440	390	740
159	n.c.	270	n.c.	230	180	320
160	n.c.	82	n.c.	110	93	210
161	n.c.	40	n.c.	150	110	340
162	n.c.	340	n.c.	370	350	790
163	n.c.	73	n.c.	110	59	110
164	n.c.	89	n.c.	390	270	680
165	n.c.	46	n.c.	220	200	460
166	n.c.	76	n.c.	96	60	180

Co.	IC ₅₀ (nM) bioquímico (MSD MBP)	IC ₅₀ (nM) por α screen	IC ₅₀ (nM) celular IKK α	EC ₅₀ (nM) de JJN-3	EC ₅₀ (nM) de L-363	EC ₅₀ (nM) de LP-1
167	n.c.	58	n.c.	390	390	1000
168	n.c.	36	n.c.	27	23	93

n.c.: no calculado

a) % de inhibición máxima a 10 μ M (Promedio)

Ejemplos de composición proféticos

- 5 “Ingrediente activo” (i.a.) como se usa a lo largo de estos ejemplos se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), que incluye cualquier forma tautomérica o estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma; en particular para cualquiera de los compuestos ejemplificativos.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como a continuación:

1. *Comprimidos*

	Ingrediente activo	entre 5 y 50 mg
10	Fosfato de dicalcio	20 mg
	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Almidón de papa	hasta 200 mg

15 2. *Suspensión*

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de forma tal que cada mililitro contiene entre 1 y 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. *Inyectable*

- 20 Se prepara una composición parenteral por agitación de 1,5 % (peso en volumen) del ingrediente activo en solución de NaCl 0,9 % o en 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

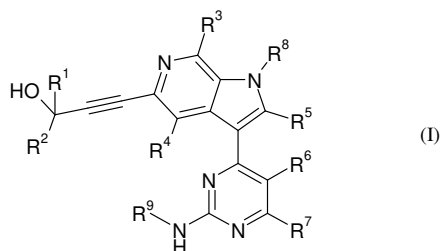
4. *Ungüento*

	Ingrediente activo	entre 5 y 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
25	Lanolina	5 g
	Petróleo blanco	15 g
	Agua	hasta 100 g

- 30 En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, donde

5 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het¹, Het² y fenilo;

10 -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het¹; Het²; y fenilo; donde

los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

15 Het¹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

20 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; donde

25 Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

o Het³ es 2-oxo-3-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

30 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;

35 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, y Het⁴; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁵; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

40 Het⁴ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; o

- 5 R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo; -OC₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;

- 10 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquilo oxo C₁₋₄alquilo; -C₁₋₆alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; -OC₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente Het⁷; -OC₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{6c}R^{6d}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; donde

R^{6a}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y

- 15 R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquilo oxo C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilNR^{6x}R^{6y}; o

R^{6a} y R^{6b}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R^{6x} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R^{6y} es C₁₋₄alquilo; y

- 20 Het⁷ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo, -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde

- 25 R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

- 30 (i) flúor,
 (ii) -NR^{8a}R^{8b},
 (iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},
 (iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},
 (v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},
 35 (vi) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},
 (vii) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},
 (viii) -OR^{8f},
 (ix) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},
 (x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},
 40 (xi) -SR^{8e},
 (xii) -S(O)₂R^{8d}, y
 (xiii) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}; donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, Het¹⁰ y Het¹¹; y C₃₋₆cicloalquilo;

5 R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

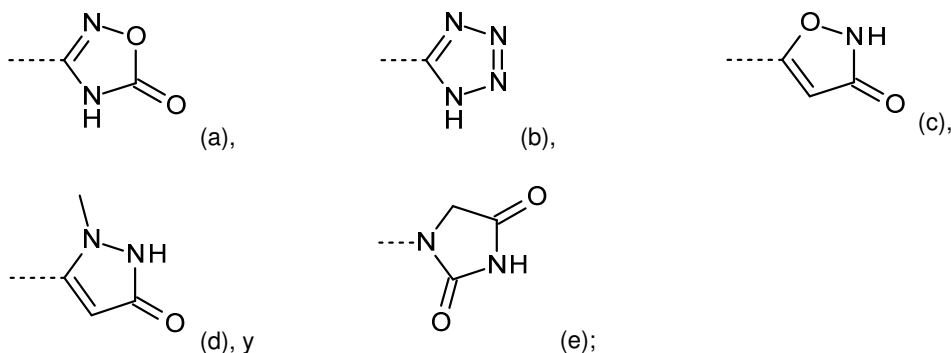
y

10 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínulo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

15 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínulo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

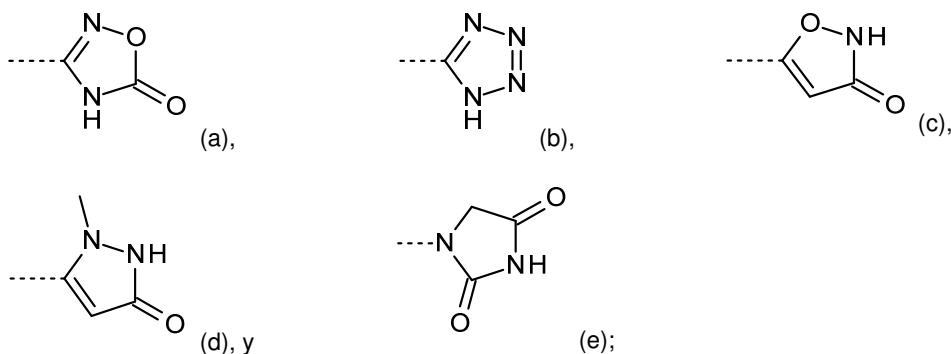
20 o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

o Het⁹ se selecciona del grupo formado por



Het¹⁰ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínulo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

25 Het¹¹ se selecciona del grupo formado por



Het¹² es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 1-azetidínulo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y -OC₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

5 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het¹, Het² y fenilo; C₃₋₆cicloalquilo; Het¹; Het²; y fenilo; donde

10 los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

15 Het¹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

20 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; donde

25 Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y ciano;

30 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, y Het⁴; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

35 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁵; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

Het⁴ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

40 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; o

45 R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo Het⁶; donde Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OH;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; -C₁₋₆alquiloxiC₁₋₄alquilo; -C₁₋₆alquil-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; -OC₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente Het⁷; -

OC₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{6c}R^{6d}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo; y -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}; donde

R^{6a}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y

R^{6b} se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilNR^{6x}R^{6y}; o

- 5 R^{6a} y R^{6b}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R^{6x} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R^{6y} es C₁₋₄alquilo; y

- 10 Het⁷ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, ciano, -OC₁₋₄alquilo, -NHC₁₋₄alquilo, -NH-C(=O)-C₁₋₄alquilo y -C(=O)-NR^{7a}R^{7b}; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

- 15 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por

(i) flúor,

(ii) -NR^{8a}R^{8b},

(iii) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},

- 20 (iv) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(v) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},

(vi) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},

(vii) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},

(viii) -OR^{8f},

- 25 (ix) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},

(x) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(xi) -SR^{8e},

(xii) -S(O)₂R^{8d}, y

(xiii) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}; donde

- 30 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, Het¹⁰ y Het¹¹; y C₃₋₆cicloalquilo;

- 35 R^{8e} se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre Het¹⁰ y Het¹¹; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

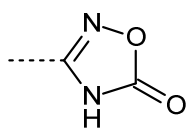
y

- 40 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

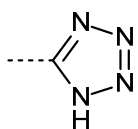
Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

5 Het¹⁰ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

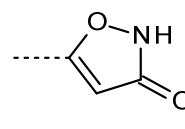
Het¹¹ se selecciona del grupo formado por



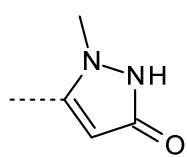
(a),



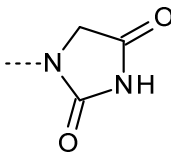
(b),



(c),



(d), y



(e);

R⁹ es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

10 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde

15 los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

20 Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

25 R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₄alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ es hidrógeno;

30 R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; ciano; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{5a}R^{5b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{5x}R^{5y}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R^{5x} y R^{5y} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

35 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un -OH; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquiloxiC₁₋₄alquilo; -OC₁₋₆alquilo; -OC₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y -OC₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo, -OC₁₋₄alquilo, y -NHC₁₋₄alquilo;

5 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8a}R^{8b}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -OC₁₋₄alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (i), (ii), (iii), (viii), (ix), (x), y (xii); donde

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

R^{8d} es C₁₋₆alquilo;

10 R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₂₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

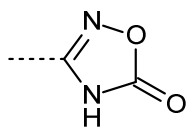
y

15 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

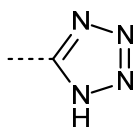
20 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y -OC₁₋₄alquilo;

o Het⁹ es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

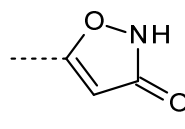
o Het⁹ se selecciona del grupo formado por



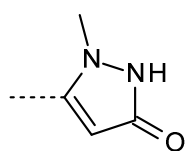
(a),



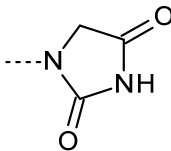
(b),



(c),



(d), y



(e);

25 Het¹² es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 1-azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo y -OC₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

30 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -OC₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo; -C(=O)-NR^{2c}R^{2d}; C₃₋₆cicloalquilo; Het¹; Het²; y fenilo;

R^{2c} y R^{2d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C₁₋₄alquilo;

35 Het¹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

Het² es un heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y piridinilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo o un grupo Het³; donde

Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por piperidinilo, tetrahidrofuranilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

5 o Het³ es 2-oxo-3-pirrolidinilo sustituido con un C₁₋₄alquilo sobre el átomo de nitrógeno;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halo; C₃₋₆cicloalquilo; C₁₋₄alquilo; y C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}; donde

10 R^{5c} y R^{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; y C₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un NH₂; -C₁₋₆alquilo oxo C₁₋₄alquilo; -O-C₁₋₆alquilo; y -OC₂₋₆alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

15 R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, y C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; -C(=O)-NR^{8g}R^{8h}; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; -C(=O)-Het¹²; C₁₋₄alquilo sustituido con un ciano; -CH₂-C(=O)NR^{8a}R^{8b}; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por (ii), (iii), (viii), (x), (xii); donde

20 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, y R^{8f} se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; y C₂₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, y -OC₁₋₄alquilo;

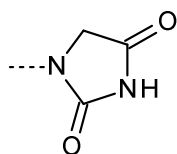
R^{8d} es C₁₋₆alquilo;

R^{8g} y R^{8h} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C₁₋₄alquilo;

25 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, -C(=O)-C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

30 o Het⁹ es pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;



o Het⁹ es ;

Het¹² es 1-piperazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

35 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; y C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{1a}R^{1b}, -OH y -OC₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor; C₁₋₆alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por -NR^{2a}R^{2b}, -OH, -OC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, Het² y fenilo; C₃₋₆cicloalquilo; Het²; y fenilo; donde los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo,

40 C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo oxo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R¹ se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo; y C₁₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

R² se selecciona del grupo formado por C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

5 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; C₃₋₆cicloalquilo; y C₁₋₄alquilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; C₁₋₆alquilo; y -OC₁₋₆alquilo;

10 R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; Het⁸; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con un Het⁹; y C₂₋₆alquilo sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es C₁₋₄alquilo;

15 Het⁸ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con un C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y C₁₋₄alquilo sustituido con un -OC₁₋₄alquilo;

20 Het⁹ es un heterociclilo seleccionado del grupo formado por morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, y oxetano, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R¹ es C₁₋₄alquilo;

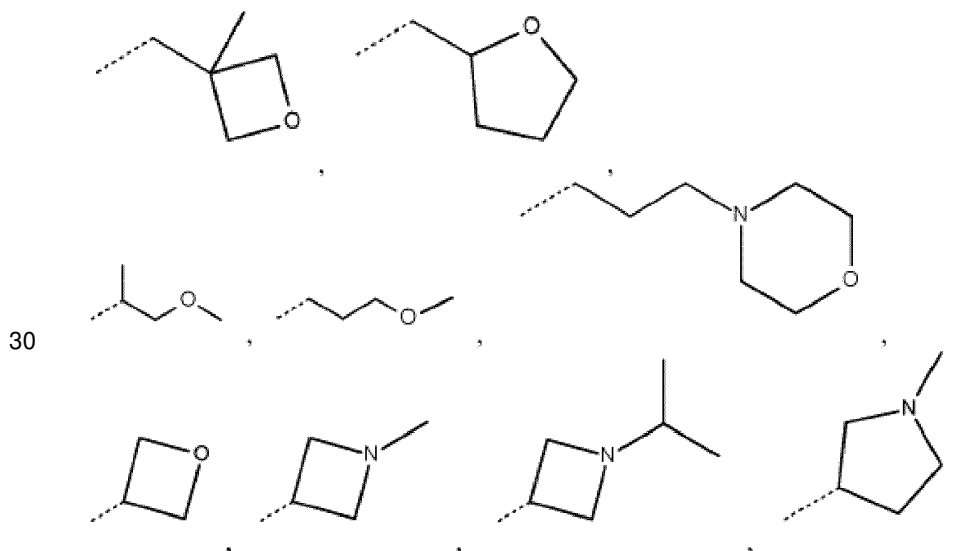
R² es C₁₋₄alquilo;

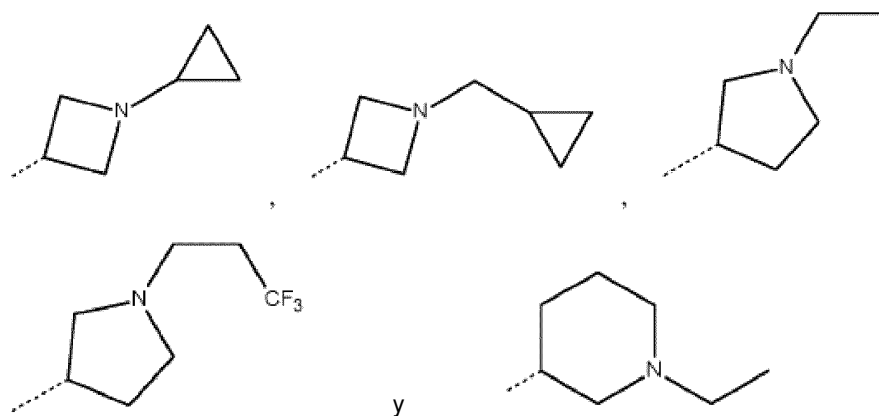
25 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un C₃₋₆cicloalquilo;

R⁶ es cloro, flúor, metilo o metoxi.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno,

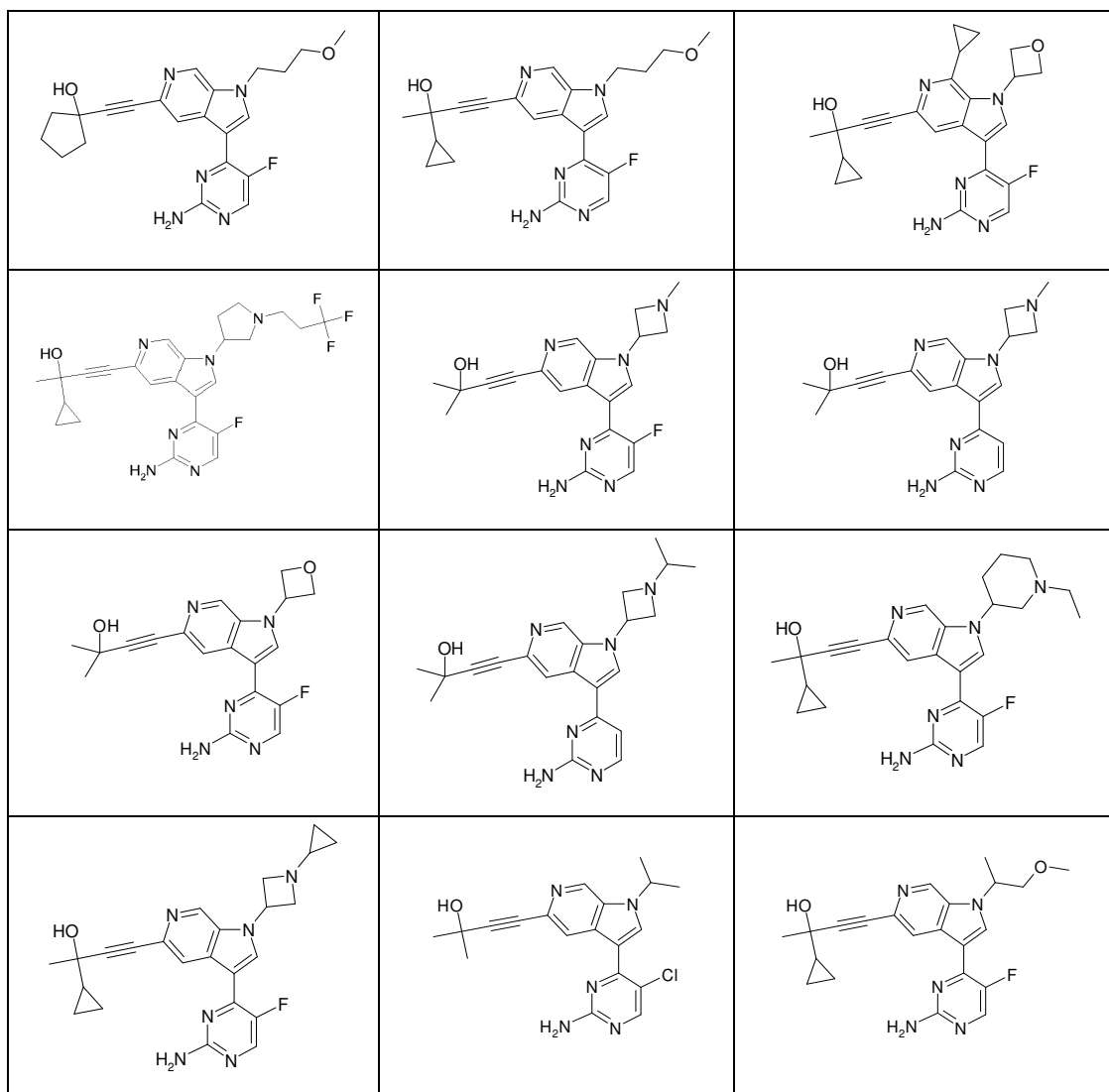
-CH(CH₃)₂,

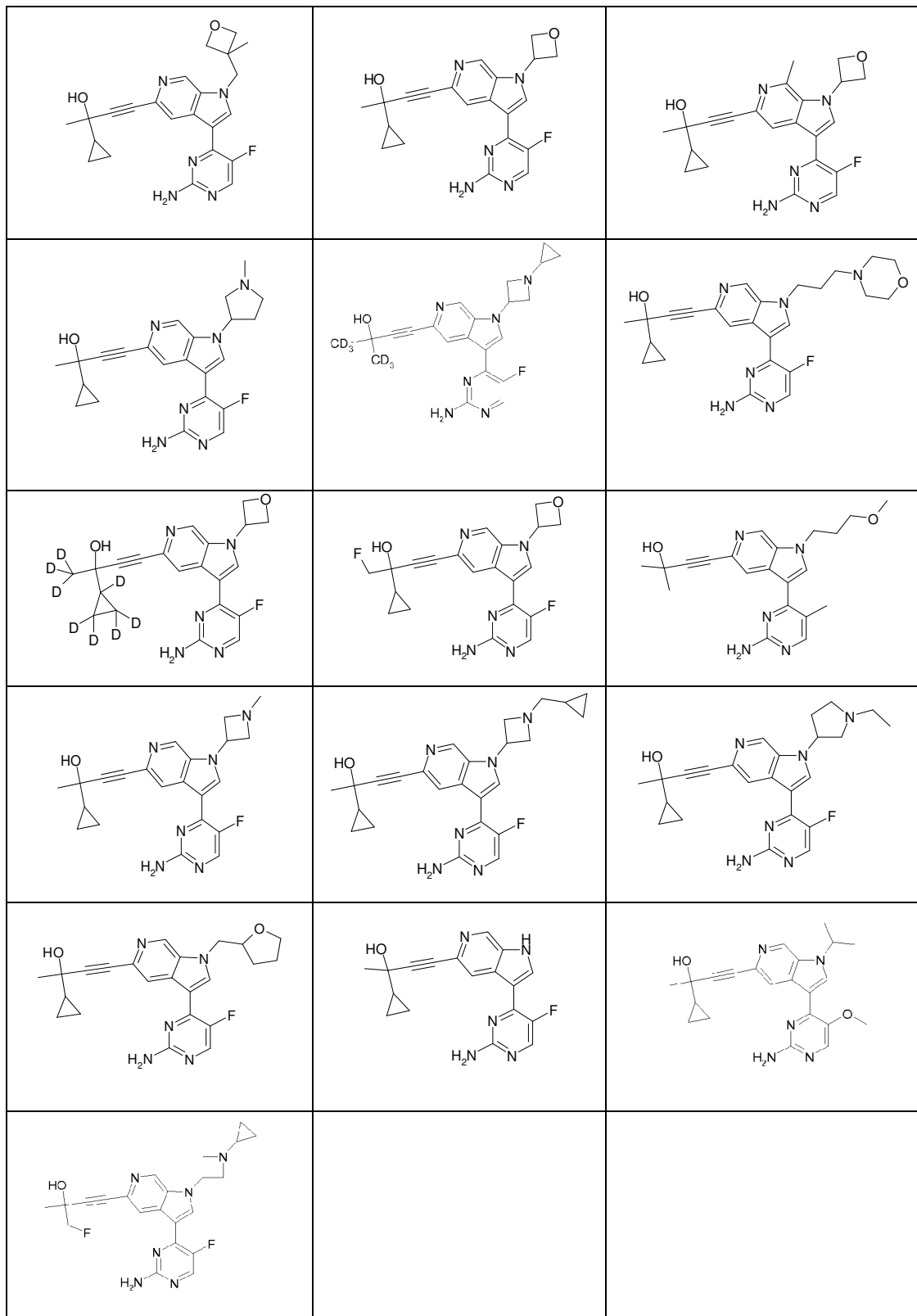




9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R⁶ es flúor.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre





tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.
 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención o tratamiento del cáncer.
 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en la prevención o tratamiento del cáncer.
- 5