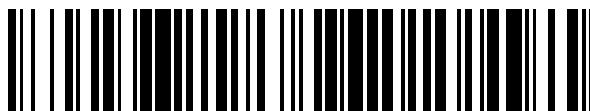


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 449**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 487/10	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2017 PCT/EP2017/051150**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017 WO17125530**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2017 E 17701110 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3405196**

54 Título: **Nuevos derivados de cianoindolina sustituida como inhibidores de nik**

30 Prioridad:

22.01.2016 EP 16152416
10.03.2016 EP 16159651

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

STANSFIELD, IAN;
QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES;
PONCELET, VIRGINIE SOPHIE;
GROSS, GERHARD MAX;
JACOBY, EDGAR;
MEERPOEL, LIEVEN;
KULAGOWSKI, JANUSZ JOZEF;
MACLEOD, CALUM;
MANN, SAMUEL EDWARD;
GREEN, SIMON RICHARD y
HYND, GEORGE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 775 449 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

Nuevos derivados de cianoindolina sustituida como inhibidores de nik

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF- κ B (NIK - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como cáncer (en particular tumores malignos de células B incluyendo leucemias, linfomas y mieloma), trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluyendo obesidad y diabetes, y trastornos autoinmunitarios. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y al uso de tales compuestos o composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades
10 tales como cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluyendo obesidad y diabetes, y trastornos autoinmunitarios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF- κ B (NIK - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como cáncer y trastornos inflamatorios. El factor nuclear kappa B (NF- κ B) es un factor de transcripción que regula la expresión de diversos genes implicados en la respuesta inmunitaria, proliferación celular, adhesión, apoptosis, y carcinogénesis. La activación transcripcional dependiente de NF- κ B es una ruta de señalización sumamente controlada por acontecimientos secuenciales incluyendo la fosforilación y degradación proteica. La NIK es una serina/treonina cinasa que regula la activación de la ruta de NF- κ B. Existen dos rutas de señalización de NF- κ B, la canónica y la no canónica. NIK es imprescindible para la ruta de señalización no canónica en la que fosforila IKK α , conduciendo a la proteólisis parcial de p100; liberando p52 que entonces se heterodimeriza con RelB, se transloca al núcleo y media expresión génica. La ruta no canónica se activa sólo por unos pocos ligandos tales como ligandos de CD40, factor activador de células B (BAFF), ligandos del receptor de la linfoxina β e inductor débil relacionado con TNF de apoptosis (TWEAK) y se ha mostrado que NIK se requiere para la activación de la ruta por
20 estos ligandos. Debido a su función crucial, la expresión de NIK está sumamente regulada. En condiciones no estimuladas normales los niveles de la proteína NIK son muy bajos, esto se debe a su interacción con una serie de factores asociados con el receptor de TNF (TRAF2 y TRAF3), que son ubiquitina ligasas y da como resultado la degradación de NIK. Se cree que cuando se estimula la ruta no canónica por ligandos, los receptores activados ahora compiten por TRAF, disociando los complejos TRAF-NIK y aumentando de ese modo los niveles de NIK. (Thu y Richmond, *Cytokine Growth F. R.* **2010**, *21*, 213-226)

Investigaciones han mostrado que bloqueando la ruta de señalización de NF- κ B en células cancerosas se puede causar que las células dejen de proliferar, para morir y para volverse más sensibles con respecto a la acción de otras terapias anticancerígenas. Se ha mostrado un papel de NIK en la patogénesis de tanto tumores malignos hematológicos como tumores sólidos.

35 La ruta de NF- κ B se desregula en mieloma múltiple debido a una gama de diversas anomalías genéticas que llevan al ajuste de las rutas canónica y no canónica (Annuziata *et al. Cancer Cell* **2007**, *12*, 115-130; Keats *et al. Cancer Cell* **2007**, *12*, 131-144; Demchenko *et al. Blood* **2010**, *115*, 3541-3552). Muestras de pacientes con mieloma frecuentemente tienen niveles aumentados de actividad de NIK. Esto puede deberse a amplificación cromosómica, translocaciones (que dan como resultado proteínas NIK que han perdido dominios de unión a TRAF), mutaciones (en el dominio de unión a TRAF de NIK) o mutaciones de pérdida de función de TRAF. Investigadores han mostrado que líneas celulares de mieloma pueden ser dependientes de NIK para la proliferación; en estas líneas celulares si se reduce la actividad de NIK por o bien ARNhp o bien inhibición de compuesto, esto lleva a un fracaso en la señalización de NF- κ B y la inducción de muerte celular (Annuziata 2007).

45 De manera similar, también se han visto mutaciones en TRAF y niveles aumentados de NIK en muestras de pacientes con linfoma de Hodgkin (HL). De nuevo la proliferación de líneas celulares derivadas de pacientes con HL es susceptible a la inhibición de la función de NIK por tanto ARNhp como compuestos (Ranuncolo *et al. Blood* documento de primera edición, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

Los niveles de NIK también se aumentan en leucemia de células T adultas (ATL) y el direccionamiento con respecto a NIK con ARNhp redujo el crecimiento de ATL *in vivo* (Saitoh *et al. Blood* **2008**, *111*, 5118-5129).

50 Se ha demostrado que la oncoproteína de fusión API2-MALT1 creada por la translocación recurrente t(11;18)(q21;q21) en linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) induce la escisión proteolítica de cinasa inductora de NF- κ B (NIK) en arginina 325. La escisión de NIK genera un fragmento de NIK C-terminal que retiene actividad cinasa y es resistente a degradación proteosómica (debido a la pérdida de región de unión a TRAF). La presencia de esta NIK truncada lleva a la señalización no canónica constitutiva de NF- κ B, adhesión de células B potenciada, y resistencia a la apoptosis. Por tanto, los inhibidores de NIK podrían representar un nuevo enfoque de tratamiento para linfoma de MALT positivo para t(11;18) refractario (Rosebeck *et al. Science* **2011**, *331*, 468-472).

NIK acumula de manera aberrante en células de linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) debido a la activación constitutiva de factor de activación de células B (BAFF) a través de la interacción con el ligando estimulador de linfocitos B (BLyS) autóctono. La acumulación de NIK en líneas celulares de DLBCL humanas y muestras de tumor de pacientes sugieren que la activación de cinasa NIK constitutiva es probable que sea un mecanismo de señalización clave implicado en proliferación de células tumorales de linfoma anómala. Ensayos de crecimiento mostraron que usando ARNhp para inhibir la expresión de proteínas de cinasa NIK en células de DLBCL de tipo GCB y ABC disminuye el crecimiento de células de linfoma *in vitro*, implicando activación de la ruta de NF- κ B inducida por NIK que desempeña un papel significativo en la proliferación de DLBCL (Pham *et al. Blood* **2011**, *117*, 200-210).

Más recientemente, también se han caracterizado mutaciones de pérdida de función en TRAF3 en DLBCL humano y canino (Bushell *et al., Blood* **2015**, *125*, 999-1005).

Recientemente, se encontraron mutaciones similares en la ruta de señalización de NF- κ B no canónica (TRAF2, TRAF3, NIK, BIRC3) en líneas celulares de linfoma de células de manto que no responde a ibrutinib (Rahal *et al., Nat Med* **2014**, *1*, 87-92).

Tal como se menciona, un papel de NIK en la proliferación de células tumorales no está restringido a células hematológicas, existen informes de que los niveles de proteínas de NIK se establecen en algunas líneas celulares de cáncer de páncreas y tal como se observa en la proliferación de células sanguíneas de estas líneas de cáncer de páncreas son susceptibles a tratamiento con ARNip de NIK (Nishina *et al. Biochem. Biophys. Res. Co.* **2009**, *388*, 96-101). La activación constitutiva de NF- κ B, está implicada con preferencia en la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama de subtipo de tipo basal, incluyendo niveles de proteínas de NIK elevados en líneas específicas (Yamamoto *et al. Cáncer Sci.* **2010**, *101*, 2391-2397). En tumores de melanoma, análisis de micromatriz de tejido de expresión de NIK reveló que existía una elevación estadísticamente significativa en la expresión de NIK en comparación con tejido benigno. Además, se usaron técnicas de ARNhp para silenciar NIK, las líneas celulares de melanoma empobrecidas en NIK resultantes presentaron una proliferación disminuida, apoptosis aumentada, progresión del ciclo celular retardada y crecimiento tumoral reducido en un modelo de xenoinjerto en ratones (Thu *et al. Oncogene* **2012**, *31(20)*, 2580-92). Una abundancia de pruebas mostró que a menudo se activa NF- κ B de manera constitutiva en especímenes de tejido y líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La depleción de NIK mediante apoptosis inducida por iARN y afectó a la eficiencia del crecimiento celular de NSCLC independiente de anclaje.

Además investigaciones han mostrado que NF- κ B controla la expresión de muchos genes implicados en la inflamación y se encuentra que la señalización de NF- κ B está activa de manera crónica en muchas enfermedades inflamatorias, tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, septicemia y otras. Por tanto, agentes farmacéuticos que pueden inhibir NIK y reducir de ese modo la ruta de señalización de NF- κ B pueden tener un beneficio terapéutico para el tratamiento de enfermedades y trastornos para los que se observa una sobreactivación de la señalización de NF- κ B.

La actividad de NF- κ B desregulada se asocia con inflamación y cáncer de colon, y se ha mostrado que ratones deficientes en Nlrp12 eran altamente susceptibles a colitis y cáncer de colon asociado a colitis. En este contexto el trabajo mostró que NLRP12 funciona como un regulador negativo de la ruta de NF- κ B a través de su interacción y regulación de NIK y TRAF3, y como punto de control de rutas críticas asociadas con inflamación y tumorigénesis asociada a inflamación (Allen *et al. Immunity* **2012**, *36*, 742-754).

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α , se secreta en respuesta a estímulos inflamatorios en enfermedades tales como artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino. En una serie de experimentos en células epiteliales de colon y fibroblastos embrionarios de ratón, TNF- α media tanto la apoptosis como la inflamación, estimulando una cascada inflamatoria a través de la ruta no canónica de activación de NF- κ B, conduciendo a RelB y p52 nucleares aumentados. TNF- α induce la ubiquitinación de TRAF, que interactúa con NIK, conduciendo a niveles aumentados de fosfo-NIK (Bhattacharyya *et al. J Biol. Chem.* **2011**, *285*, 39511-39522).

Las respuestas inflamatorias son un componente clave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como tal se ha mostrado que NIK desempeña un papel clave en la exacerbación de la enfermedad tras la infección con la bacteria gram-negativa no tipificable *Hemophilus influenza* (Shuto *et al. PNAS* **2001**, *98*, 8774-8779). De manera similar humo de cigarrillo (CS) contiene numerosas especies de oxígeno/nitrógeno reactivas, aldehídos reactivos, y quinonas, que se consideran que son algunas de las causas más importantes de la patogénesis de enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas, tales como EPOC y cáncer de pulmón. Los niveles aumentados de NIK y p-IKK α se han observado en la parte periférica de pulmones de fumadores y pacientes con EPOC. Además se ha mostrado que se recluta NIK endógena a sitios promotores de genes pro-inflamatorios para inducir una modificación postraduccional de histonas, modificando de ese modo los perfiles de expresión génica, en respuesta a CS o TNF α (Chung *et al. PLoS ONE* **2011**, *6(8)*: e23488. doi:10.1371/journal.pone.0023488). Se usó un examen de ARNhp en un modelo *in vitro* de muerte celular inducida por estrés oxidativo (como modelo de EPOC) para consultar una biblioteca genómica de ARNip susceptible de modificarse por fármacos humana con el fin de identificar genes que modulan la respuesta celular al estrés. NIK fue uno de los genes identificados en este examen como posible diana terapéutica nueva para modular la apoptosis epitelial en enfermedades pulmonares crónicas (Wixted *et al. Toxicol. in vitro* **2010**, *24*, 310-318).

Los individuos diabéticos pueden tener problemas debido a una serie de manifestaciones adicionales asociadas con la inflamación. Una complicación de este tipo es enfermedad cardiovascular y se ha mostrado que existen niveles elevados de p-NIK, p-IKK- α/β y p-I κ B- α en tejidos aórticos diabéticos (Bitar *et al. Life Sci.* **2010**, *86*, 844-853). De manera similar, se ha demostrado que NIK regula las respuestas proinflamatorias de las células epiteliales tubulares proximales renales mediante mecanismos en los que participa TRAF3. Esto sugiere que la activación de la vía alternativa de NF- κ B desempeña una función en la modulación de la inflamación inducida por la diabetes en el epitelio tubular renal (Zhao *et al. Exp. Diabetes Res.* **2011**, 1-9). El mismo grupo que ha mostrado que NIK desempeña una función crucial en la activación de la vía alternativa de NF- κ B, indujo resistencia *in vitro* a la insulina del músculo esquelético, lo cual sugiere que NIK podría ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada con la inflamación en la obesidad y la diabetes de tipo 2 (Choudhary *et al. Endocrinology* **2011**, *152*, 3622-3627).

NF- κ B es un componente importante tanto en la autoinmunidad como en la destrucción ósea en la artritis reumatoide (AR). Los ratones que carecen de una NIK funcional no tienen nódulos linfáticos periféricos, tienen linfocitos B y T defectuosos, y una osteoclastogénesis estimulada por el ligando del activador del receptor de NF- κ B alterado. Aya *et al. (J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 1848-1854) investigaron el papel de NIK en modelos murinos de artritis inflamatoria usando ratones Nik $^{-/-}$. El modelo de artritis debida a la transferencia de suero se inició con anticuerpos preformados y requirió únicamente sistemas del complemento y neutrófilos intactos en los receptores. Aunque los ratones Nik $^{-/-}$ tenían una inflamación equivalente a la de los controles Nik $+/+$, mostraron significativamente menos osteoclastogénesis periarticular y menos erosión ósea. Por el contrario, los ratones Nik $^{-/-}$ fueron totalmente resistentes a la artritis inducida por antígeno (AIA) que requiere una función linfocítica y de presentación del antígeno intactas pero no nódulos linfáticos. Además, la transferencia de linfocitos T o esplenocitos Nik $+/+$ a ratones Rag2 $^{-/-}$ confirió propensión a la AIA, mientras que la transferencia de células Nik $^{-/-}$ no lo hizo. Los ratones Nik $^{-/-}$ también fueron resistentes a una forma de artritis espontánea y genética generada en ratones que expresaban el receptor de linfocitos T tanto KRN como H.2g7. El mismo grupo utilizó ratones transgénicos con una expresión de linaje de OC de NIK que carece de sus dominio de unión a TRAF3 (NT3) para demostrar que la activación constitutiva de NIK da lugar a una estimulación de la osteoclastogénesis y resorción ósea, tanto en condiciones basales como en respuesta a estímulos inflamatorios (Yang *et al. PLoS ONE* **2010**, *5(11)*: e15383. doi:10.1371/journal.pone.0015383). Por consiguiente, este grupo concluyó que NIK es importante en los componentes destructores del hueso e inmunitarios de la artritis inflamatoria y representa una posible diana terapéutica para estas enfermedades.

También se ha planteado la hipótesis de que la manipulación de los niveles de NIK en los linfocitos T puede tener valor terapéutico. La disminución de la actividad NIK en linfocitos T puede mejorar significativamente las alorespuestas y respuestas autoinmunitarias, como la GVHD (enfermedad injerto contra huésped) y el rechazo de trasplante, sin que ello afecte de forma negativa al sistema inmunitario tan drásticamente como lo hacen los inhibidores de la activación de NF- κ B clásica.

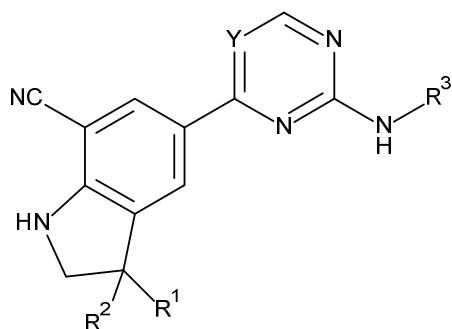
Los documentos 2010042337 y WO2009158011 divulgan inhibidores de NIK.

El documento WO2003030909 describe la preparación de 2- y 4-aminopirimidinas N-sustituidas mediante un anillo bicíclico para su uso como inhibidores de cinasa en el tratamiento de cáncer.

El documento WO2002079197 describe 2-pirimidinaminas y 2-piridinaminas sustituidas con 4-arilo, útiles como inhibidores de las cinasas N-terminales c-Jun (JNK) y otras proteína cinasas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención trata de compuestos novedosos de fórmula (I):



(I)

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

- Y representa CR⁴ o N;
- R⁴ representa hidrógeno o halo;
- R⁵ representa halo, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;
- R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 5 R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-Het⁴;
-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;
- R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,
- 10 -P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹ o -alquil C₁₋₄-Het^{3b};
- R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶;
- 15 R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆;
- O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;
- 20 -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het¹⁹; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³; alquino C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ sustituido con un R¹³;
- R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;
- 25 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, en el que 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede sustituirse opcionalmente en el átomo de N con
- 30 alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen uno, dos o tres heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;
- 35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno, dos o tres átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y
-O-alquilo C₁₋₄; y
- 40 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;
- 45 Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y

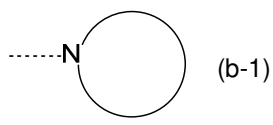
alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

5 -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano,

-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

10 Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

15

en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

20 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH;

25 R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquil C₁₋₄-Het⁸; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o

-C(=O)-Het^{1f};

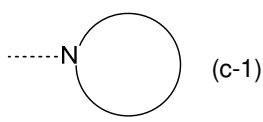
R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

-S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

30 Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



35 (c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

en el que (c-1) puede sustituirse opcionalmente en uno o dos átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

40 alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄;

5 cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

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

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Adicionalmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para su uso como medicamento, y a un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para su uso en el tratamiento o en la prevención de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, y trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

20 En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para su uso en el tratamiento o en la prevención de un tumor maligno o tumor sólido hematológico.

25 En una realización específica dicho tumor maligno hematológico se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma de células B grandes difuso y linfoma de células de manto. En otra 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.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos, en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, y trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

30 Además, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la invención, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos.

35 La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos, y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, y trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

40 Adicionalmente, se divulga un método de tratamiento o prevención de una enfermedad de proliferación celular en un animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos, tal como se define en la presente, o una composición o combinación farmacéutica tal como se define en la presente.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 El término 'halo' o 'halógeno' tal como se usa en la presente representa flúor, cloro, bromo y yodo.

El sufijo 'C_{x-y}' (en el que x e y son números enteros) tal como se usa en la presente se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

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

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

10 El término "alqueno C₂₋₆" tal como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono tal como, pero sin limitarse a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-propen-2-ilo, hexenilo y similares.

El término "alquino C₂₋₆" tal como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

15 El término 'cicloalquilo C₃₋₆' tal como se usa en la presente como un grupo o parte de un grupo representa radicales hidrocarburo saturado cíclico que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20 En general, siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se pretende que, a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto, indique que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, más particularmente desde 1 hasta 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, sobre el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.

25 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son admisibles solo si tales combinaciones resultan en compuestos químicamente estables. Se pretende que "compuesto estable" indique un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.

30 El experto entenderá que el término "opcionalmente sustituido" significa que el átomo o radical indicado en la expresión que usa "opcionalmente sustituido" puede o puede no sustituirse (esto significa sustituido o no sustituido respectivamente).

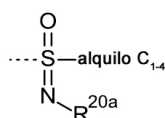
Cuando dos o más sustituyentes están presentes en un resto pueden, donde sea posible y a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto, reemplazar hidrógenos en el mismo átomo o pueden reemplazar átomos de hidrógeno en diferentes átomos en el resto.

35 Resultará evidente para el experto que, a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto, un sustituyente en un grupo heterocíclico puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono de anillo o en un heteroátomo de anillo (p. ej. un hidrógeno en un átomo de nitrógeno puede reemplazarse por un sustituyente), por ejemplo en grupos heterocíclicos saturados o anillos aromáticos de 5 miembros tal como se usa en la definición de R¹⁸.

C(O) o C(=O) representa un resto carbonilo.

40 S(=O)₂ o SO₂ representa un resto sulfonilo.

El experto entenderá que -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄ se corresponde con



Dentro del contexto de esta invención 'saturado' significa 'completamente saturado', si no se especifica lo contrario.

45 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d}, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de nitrógeno o de carbono de anillo disponible según sea apropiado, si no se especifica lo contrario.

El anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N tal como se denomina en la definición de R¹⁸, puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de nitrógeno o de carbono de anillo disponible, si no se especifica lo contrario.

Resultará claro que en el caso de que un resto cíclico saturado se sustituya en dos átomos de carbono de anillo con un sustituyente, están presentes en total dos sustituyentes unidos con carbono en el resto cíclico saturado (un sustituyente en cada átomo de carbono).

- 5 Resultará claro que en el caso de que un resto cíclico saturado se sustituya en dos átomos de carbono de anillo con dos sustituyentes, están presentes en total cuatro sustituyentes unidos con carbono en el resto cíclico saturado (dos sustituyentes en cada átomo de carbono).

Resultará claro que en el caso de que un resto cíclico saturado se sustituya en tres átomos de carbono de anillo con dos sustituyentes, están presentes en total seis sustituyentes unidos con carbono en el resto cíclico saturado (dos sustituyentes en cada átomo de carbono).

- 10 Resultará claro que en el caso de que un resto cíclico saturado se sustituya en dos átomos de N de anillo con un sustituyente, están presentes en total dos sustituyentes unidos a N en el resto cíclico saturado (un sustituyente en cada átomo de N).

Resultará claro que un resto cíclico saturado puede, donde sea posible, tener sustituyentes en tanto átomos de carbono como de N, a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto.

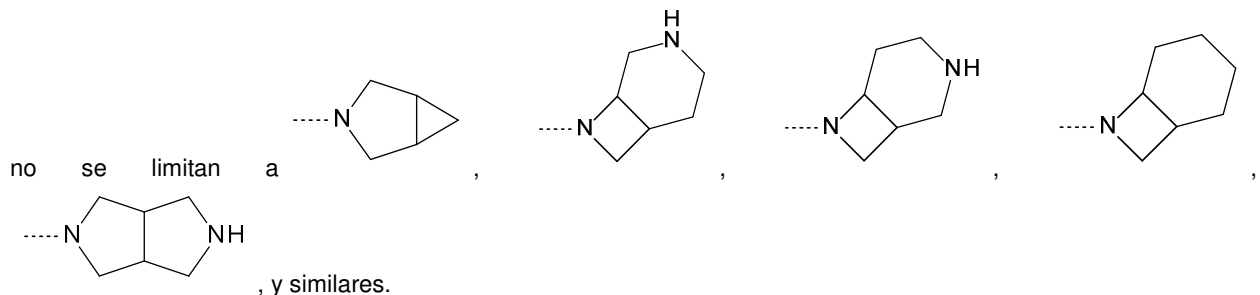
- 15 Dentro del contexto de esta invención, grupos heterociclilo saturados bicíclicos incluyen heterociclos saturados condensados, espiro y en puente.

Los grupos bicíclicos condensados son dos ciclos que comparten dos átomos y el enlace entre estos átomos.

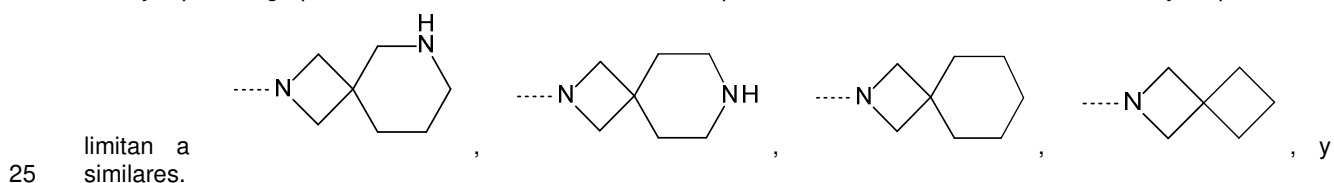
Los grupos bicíclicos espiro son dos ciclos que están unidos en un único átomo.

Los grupos bicíclicos en puente son dos ciclos que comparten más de dos átomos.

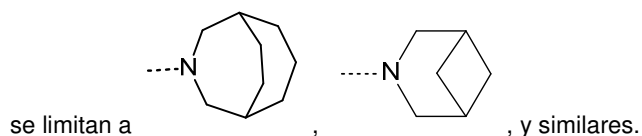
- 20 Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados bicíclicos condensados de 6 a 11 miembros unidos a N, incluyen, pero



Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados bicíclicos espiro de 6 a 11 miembros unidos a N, incluyen, pero no se



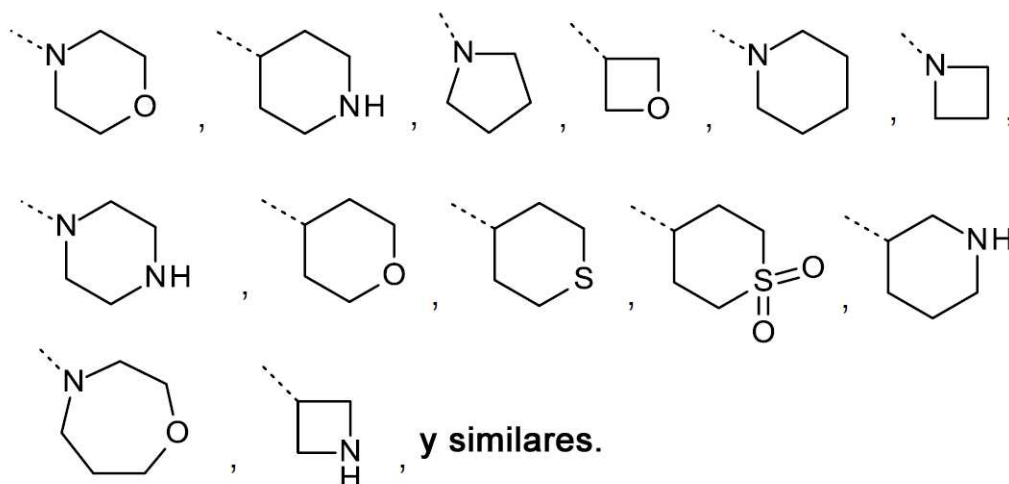
Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados bicíclicos en puente de 6 a 11 miembros unidos a N, incluyen, pero no



El experto se dará cuenta de que la definición de Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} también incluye biciclos unidos en C (unidos al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible).

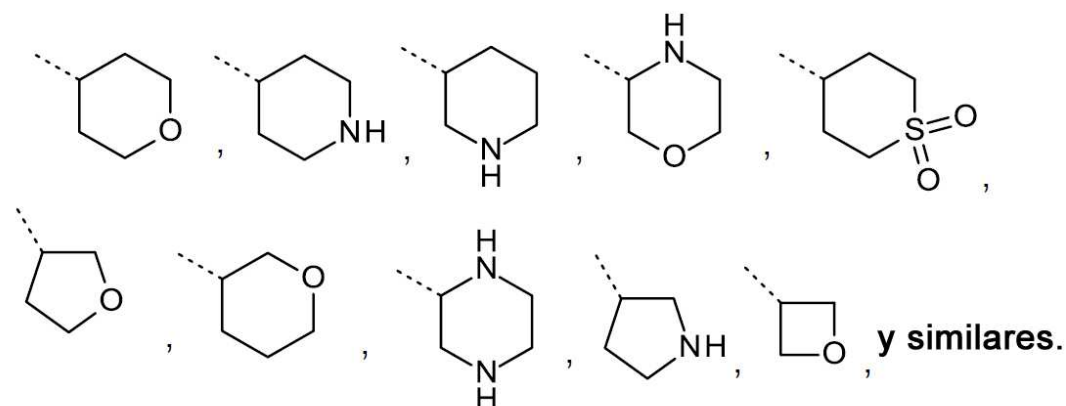
- 30 Debe entenderse que los grupos heterociclilo saturados bicíclicos ejemplificados a los que se hizo referencia anteriormente pueden estar sustituidos opcionalmente, donde sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las realizaciones.

- 35 Se muestran a continuación ejemplos no limitativos de restos heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contienen uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N (como en la definición de Het^{1a}, Het^{1c}, y Het^{1d}):



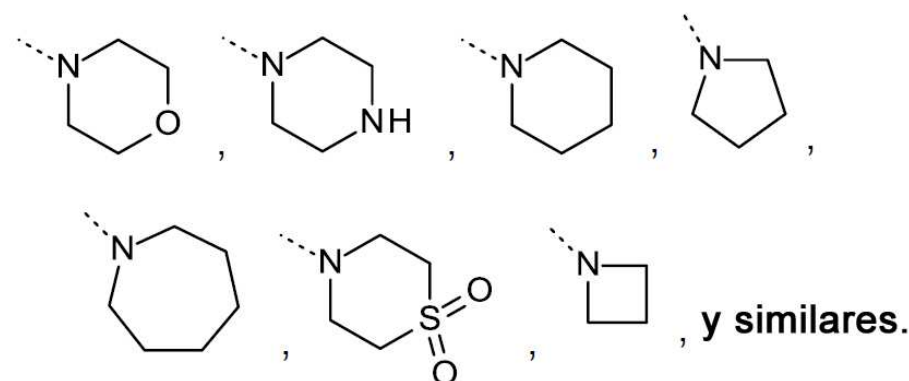
cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las realizaciones.

- 5 Se muestran a continuación ejemplos no limitativos de restos heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unidos al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible (unidos en C), y que contienen uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N (como en la definición de Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸):



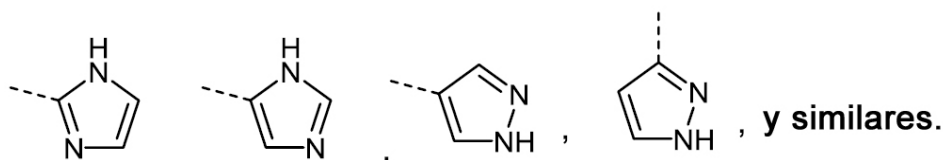
- 10 Cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las realizaciones.

Se muestran a continuación ejemplos no limitativos de restos heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unidos a N que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N (como en la definición de (b-1) y (c-1)):



Cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las realizaciones.

Se muestran a continuación ejemplos no limitativos de anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N tal como se denomina en la definición de R¹⁸:



Cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las realizaciones.

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

10 Las líneas (tales como "---") dibujadas en sistemas de anillo indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier fórmula (p. ej., fórmula (I)), cada definición es independiente.

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

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

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

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

30 Se pretende que el término "compuesto(s) de la (presente) invención" o "compuesto(s) según la (presente) invención" tal como se usa en la presente, incluya los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

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

35 Anteriormente y a continuación en la presente, el término "compuesto(s) de fórmula (I)" pretende incluir los tautómeros de los mismos y las formas estereoisoméricas de los mismos.

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente y a continuación en la presente se utilizan indistintamente.

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

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

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Se

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

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

Los sustituyentes en radicales saturados o parcialmente saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como la *trans*; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración *cis* como en la *trans*.

10 Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

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

15 Se especifica la configuración absoluta según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica con *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o

(-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar luz polarizada en el plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que hagan rotar luz polarizada en el plano.

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

30 Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indique explícitamente en la fórmula (I) anterior, se incluyan en el alcance de la presente invención. Se desprende que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

35 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Tales sales pueden formarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o base libre con uno o más equivalentes de un ácido o una base adecuados, opcionalmente en un disolvente o en un medio donde la sal sea insoluble, con la posterior eliminación de dicho disolvente o dicho medio, utilizando técnicas estándar (p. ej., a vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal por otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

40 Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o a continuación en la presente comprendan las formas de sales de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos puedan formar.

45 Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas de sales pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

50 Los compuestos de fórmula (I) y los solvatos de los mismos que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sales de adición de amina o metal no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

55 Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina,

tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre mediante tratamiento con ácido.

5 El término "solvato" comprende las formas de adición de disolventes, así como también las sales de las mismas, que los compuestos de fórmula (I) puedan formar. Ejemplos de tales formas de adición de disolventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

10 Los compuestos de la invención tal como se preparan en los procesos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables conlleva la cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

15 La presente invención también engloba los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que sean idénticos a aquellos mencionados en la presente, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (o el que se encuentra en la naturaleza de forma más abundante).

20 Todos los isótopos y mezclas isotópicas de cualquier átomo o elemento particular tal como se especifica en la presente están contemplados en el alcance de los compuestos de la invención, ya sean los que tienen un origen natural como los que se han producido sintéticamente, ya sea con su abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los isótopos a modo de ejemplo que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radioactivo es ^2H . En particular, se pretende que los compuestos deuterados queden incluidos dentro del alcance de la presente invención.

25 Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (p. Ej., aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y para ensayos de distribución del sustrato en los tejidos. Los isótopos de tritio (^3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles porque pueden prepararse y detectarse fácilmente. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida *in vivo* o menos requerimientos de dosificación) y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

30 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R^1 representa alquilo C_{1-4} ;

R^2 representa alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con un R^5 ;

40 Y representa CR^4 ;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa Het^{3a} , $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ o $-\text{OR}^7$;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-4} ; $-\text{C}(=\text{O})$ - Het^4 ;

45 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-4} ; $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OH}$ y $-\text{NR}^{16a}\text{R}^{16b}$; o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OH}$ y $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-4} ;

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-\text{alquil } \text{C}_{1-4}$ - $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(=\text{O})$ - R^9 , $-\text{S}(=\text{O})_2$ - OH ,

$-\text{P}(=\text{O})_2$ - OH , $-\text{C}(=\text{O})$ - $\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alquil C_{1-4} - Ar^1 o $-\text{alquil } \text{C}_{1-4}$ - Het^{3b} ;

50 R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶ ;

R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

5 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

10 -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het¹⁹; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; y alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

15 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, en el que 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede sustituirse opcionalmente en el átomo de N con

alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

20 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen uno, dos o tres heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

25 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno, dos o tres átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y

-O-alquilo C₁₋₄; y

30 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

35 Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y

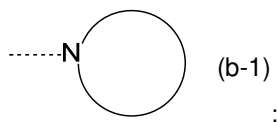
alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

40 -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano,

-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

45 Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

- 5 en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH;

- 10 R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

-OH y -O-alquilo C₁₋₄;

- 15 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o

-C(=O)-Het^{1f};

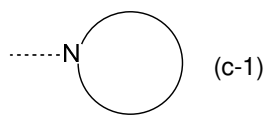
R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

-S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

- 20 Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

- 25 en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

en el que (c-1) puede sustituirse opcionalmente en uno o dos átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

- 30 R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o

alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄;

cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

- 35 R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

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

- 40 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa halo, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

5 R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄;

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

10 R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

-P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹ o -alquil C₁₋₄-Het^{3b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

15 R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶;

R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

20 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alquenilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³; alquinilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

25 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, en el que 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede sustituirse opcionalmente en el átomo de N con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

30 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

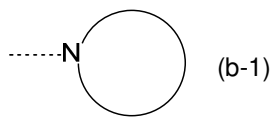
40 Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

45 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂,

-NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

5 Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

10

en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

15

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil -C₁₋₄-OH;

20

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquil C₁₋₄-Het⁸; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o

-C(=O)-Het^{1f};

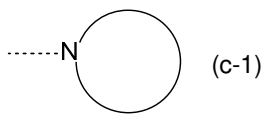
R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

-S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

25 Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



30

(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

35

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

40

R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

- 5 R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴;
 R⁴ representa hidrógeno o halo;
 R⁵ representa Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;
- 10 R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄;
 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;
- 15 R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,
 -P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹ o -alquil C₁₋₄-Het^{3b};
 R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 20 R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶ ;
 R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 25 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; y alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;
- R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;
- 30 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, en el que 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede sustituirse opcionalmente en el átomo de N con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 35 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;
- en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que
- 40 consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y
- en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;
- 45 Het^{1b}, Het^{1e}, y Het^{1g} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible,

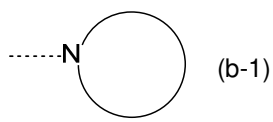
conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

5 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂,

10 -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



15 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

20 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH;

25 R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o

-C(=O)-Het^{1f};

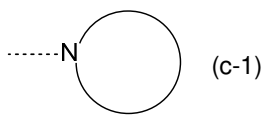
R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

-S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

30 Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



35 (c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

en el que (c-1) puede sustituirse opcionalmente en uno o dos átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

40 R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

5 p representa 1 o 2;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

10 R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa halo, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-Het⁴;

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

20 -P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹ o -alquil C₁₋₄-Het^{3b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶;

25 R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

30 -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het¹⁹; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³; alquino C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

35 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, en el que 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede sustituirse opcionalmente en el átomo de N con

40 alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen uno, dos o tres heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno, dos o tres átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y

5 -O-alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

10 Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

15 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y

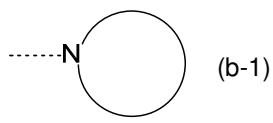
alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

20 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano,

-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



25 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

30 en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH;

35 R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquil C₁₋₄-Het⁸; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

-OH y -O-alquilo C₁₋₄;

40 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o

-C(=O)-Het^{1f};

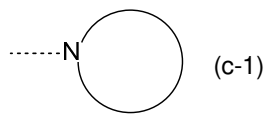
R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

-S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

45 Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

- 5 en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

en el que (c-1) puede sustituirse opcionalmente en uno o dos átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

- 10 R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o

alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄;

cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

- 15 R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

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

- 20 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

- 25 R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-Het⁴;

- 30 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

-P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹ o -alquil C₁₋₄-Het^{3b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 35 R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶;

R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

- 5 -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; y alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

- 10 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, en el que 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede sustituirse opcionalmente en el átomo de N con

- 15 alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen uno, dos o tres heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

- 20 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno, dos o tres átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y

-O-alquilo C₁₋₄; y

- 25 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

- 30 Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

- 35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y

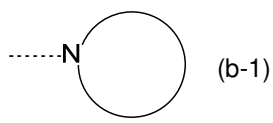
alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

- 40 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano,

-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



- 45 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

5 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH;

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

10 -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

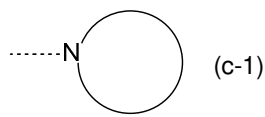
R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

15 Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



20 (c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

en el que (c-1) puede sustituirse opcionalmente en uno o dos átomos de C de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

25 alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄;

30 cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

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

35 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

40 R⁴ representa hidrógeno o halo;

- R⁵ representa halo, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;
- R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄;
- 5 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;
- R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, -P(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹;
- R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 10 R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂ y -COOH;
- R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 15 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³; alquino C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ sustituido con un R¹³;
- 20 R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄ o -NR^{11a}R^{11b};
- R^{11b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;
- 25 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b} o cicloalquilo C₃₋₆;
- R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o Ar²;
- Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;
- Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;
- 30 R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;
- 35 R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que
- 40 R¹ representa alquilo C₁₋₄;
- R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
- Y representa CR⁴;
- R⁴ representa hidrógeno o halo;
- R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;

- R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄;
- 5 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;
- R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, -P(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹;
- R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 10 R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂ y -COOH;
- R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; y alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;
- 15 R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄ o -NR^{11a}R^{11b};
- 20 R^{11b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;
- R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b} o cicloalquilo C₃₋₆;
- 25 R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o Ar²;
- Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;
- Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;
- R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 30 R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;
- R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- 35 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que
- R¹ representa alquilo C₁₋₄;
- R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
- Y representa CR⁴ o N;
- 40 R⁴ representa hidrógeno o halo;
- R⁵ representa halo, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;
- R^{6a} representa hidrógeno;

R^{6b} representa -C(=O)-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, o
-(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹;

R^{8a} representa hidrógeno;

5 R^{8b} representa cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶;

10 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³; y alquino C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

15 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

20 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; y

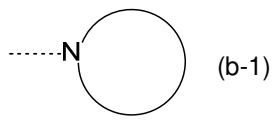
25 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, y -N(alquil C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

30 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, y halo;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



40 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

45 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, y alquil C₁₋₄-OH;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquil C₁₋₄-Het⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -OH;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o

5 -C(=O)-Het^{1f};

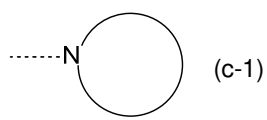
R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

10 Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

15 en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

25 Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno;

R^{6b} representa -C(=O)-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

30 R⁷ representa hidrógeno, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶;

35 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het¹⁹; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

40 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

5 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; y

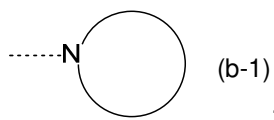
en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

10 Het^{1b}, Het^{1e}, y Het^{1g} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

15 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes -OH;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



20 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un átomo de N adicional o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

25 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, y alquilo C₁₋₄-OH;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -OH;

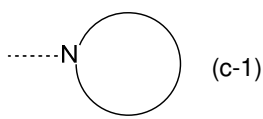
30 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

35 Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

40 en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄;

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

5 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

10 R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

15 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

20 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; y

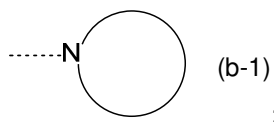
25 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, y -N(alquil C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e}, y Het^{1g} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

30 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes -OH;

35 Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un átomo de N adicional o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

40 en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, y alquil C₁₋₄-OH;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -OH;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o

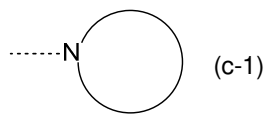
5 -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{1f} representa un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄;

15 R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, y R^{15a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, y R^{15b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; o

cicloalquilo C₃₋₆;

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

20 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

25 R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -NH₂;

30 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆; -O-Het^{1b}; -NH-C(=O)-Het^{1g}; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

Het^{1g} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1g} uno o dos átomos de N;

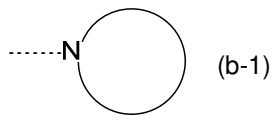
35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄;

Het^{1b} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b} uno o dos átomos de N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C de anillo con un sustituyente de halo;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



- 5 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C con un sustituyente –OH;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

- 10 R^{11a} representa hidrógeno;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

- 15 R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa –OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o –C(=O)-R⁹;

- 20 R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

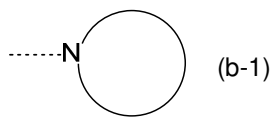
R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -NH-C(=O)-Het¹⁹; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

- 25 Het¹⁹ representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het¹⁹ uno o dos átomos de N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



- 30 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C con un sustituyente –OH;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

- 35 R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

R^{11a} representa hidrógeno;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

5 R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

10 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -NH₂;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

15 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

R^{11a} representa hidrógeno;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

25 Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

30 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

35 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

R^{11a} representa hidrógeno;

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

40 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

- R¹ representa alquilo C₁₋₄;
- R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
- Y representa CR⁴;
- R⁴ representa hidrógeno;
- 5 R⁵ representa –OR⁷;
- R⁷ representa hidrógeno o –C(=O)-R⁹;
- R⁹ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente –NH₂;
- R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -O-cicloalquilo C₃₋₆; y -O-Het^{1b};
- 10 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};
- Het^{1b} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b} uno o dos átomos de N;
- en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄; y
- 15 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C de anillo con un sustituyente de halo;
- R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;
- R^{11a} representa hidrógeno;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- 20 La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que
- R¹ representa alquilo C₁₋₄;
- R² representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un R⁵;
- Y representa CR⁴;
- 25 R⁴ representa hidrógeno;
- R⁵ representa –OR⁷;
- R⁷ representa hidrógeno;
- R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆; -O-Het^{1b}; -NH-C(=O)-Het^{1g}; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;
- 30 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};
- Het^{1b} representa una pirrolidina unida al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, en el que el átomo de N se sustituye con metilo y un átomo de C de anillo se sustituye con un sustituyente de halo;
- 35 Het^{1g} representa 4-piperidinilo en el que el átomo de N se sustituye con metilo;
- R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;
- R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;
- R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;
- R^{11a} representa hidrógeno;
- 40 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un R⁵;

5 Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno;

10 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -NH-C(=O)-Het¹⁹; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

en particular R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; y

15 alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};

Het¹⁹ representa 4-piperidinilo en el que el átomo de N se sustituye con metilo;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

20 R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

R^{11a} representa hidrógeno;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

25 R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

30 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂ y -COOH;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; y alquilo C₁₋₆;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

40 Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa –OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; y alquilo C₁₋₆;

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R¹ representa metilo;

R² representa metilo sustituido con un R⁵;

10 Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa –OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o –C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente –NH₂;

15 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en ciano; y alquilo C₁₋₆.

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

20 R¹ representa metilo;

R² representa metilo sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa –OR⁷;

25 R⁷ representa hidrógeno;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en ciano; y alquilo C₁₋₆.

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

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} o –OR⁷;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄;

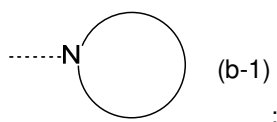
35 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en –OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en –OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, –alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, –C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

-P(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Y representa CR⁴ o N, en particular en los que Y representa CR⁴; y en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- (a) R⁵ representa halo, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷; en particular R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;
- (b) R^{6a} representa hidrógeno;
- (c) R^{6b} representa -C(=O)-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;
- (d) R⁷ representa hidrógeno, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, o
- 5 -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹; en particular R⁷ representa hidrógeno, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹;
- (e) R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquenilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³;
- 10 en particular R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;
- 15 (f) R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
- 20 (g) Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;
- en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; y
- 25 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, y -N(alquil C₁₋₄)₂;
- 30 (h) Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;
- en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y
- 35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, y halo; en particular Het^{1b}, Het^{1e}, y Het^{1g} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;
- 40 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y
- 45 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes -OH;
- (i) Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):

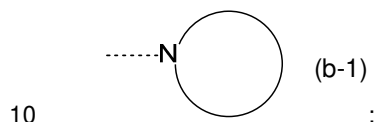


(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

5 en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, y alquil C₁₋₄-OH;

en particular Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un átomo de N adicional o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

15 en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, y alquil C₁₋₄-OH;

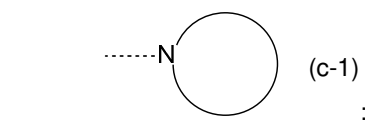
20 (j) R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquil C₁₋₄-Het⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -OH; en particular R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -OH;

(k) R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o -C(=O)-Het^{1f};

25 (l) R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

(m) Ar¹ representa fenilo;

(n) Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

en el que en el caso (c-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄;

35 (o) R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; en particular R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Y representa CR⁴ o N, en particular en los que Y representa CR⁴; y en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(a) R⁴ representa hidrógeno;

(b) R⁵ representa -OR⁷;

(c) R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

(d) R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

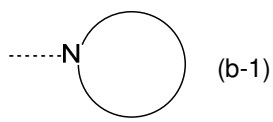
5 (e) R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -NH-C(=O)-Het¹⁹; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

(f) R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

(g) Het¹⁹ representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het¹⁹ uno o dos átomos de N;

10 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄;

(h) Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N

15 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C con un sustituyente -OH;

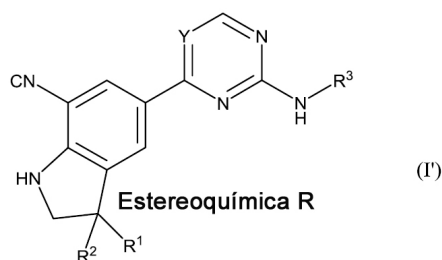
(i) R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

(j) R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

(k) R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

(l) R^{11a} representa hidrógeno.

20 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I), compuestos de fórmula (I') nombrados por la presente, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos:



en los que R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

25 en particular en los que R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

R⁵ representa -OR⁷;

más particularmente en los que R¹ representa alquilo C₁₋₄;

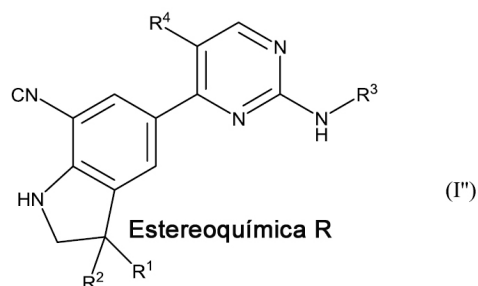
R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

30 R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno;

y en los que todas las demás variables se definen según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I), compuestos de fórmula (I'') nombrados por la presente, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos:



en los que R¹ representa alquilo C₁₋₄;

5 R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

en particular en los que R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

R⁵ representa -OR⁷;

más particularmente en los que R¹ representa alquilo C₁₋₄;

10 R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno;

y en los que todas las demás variables se definen según cualquiera de las otras realizaciones.

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

R¹ representa metilo;

R² representa metilo o -CH₂-OH.

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

R¹ representa metilo; R² representa -CH₂-OH.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ representa fenilo que se sustituye con uno, dos o tres sustituyentes según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

30 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes según cualquiera de las otras realizaciones, sin embargo, siempre que los sustituyentes no se seleccionen del grupo que consiste en -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; y -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno o flúor.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

R⁷ representa hidrógeno.

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

R⁵ representa -OR⁷; y

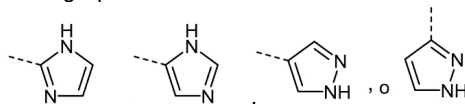
R⁷ representa hidrógeno.

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

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹⁸ está unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante un átomo de carbono.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona



en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹⁸ representa

particular , cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹⁸ representa

, en particular , cada uno sustituido en el NH con alquilo C₁₋₄.

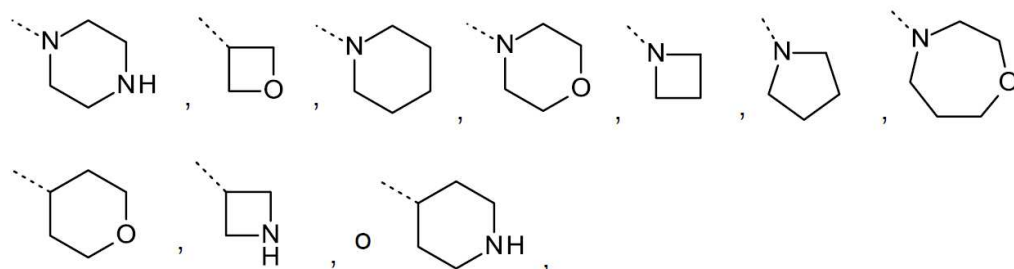
- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidínilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo o hexahidro-1,4-oxazepinilo,

cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidínilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo o hexahidro-1,4-oxazepinilo,

- 40 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

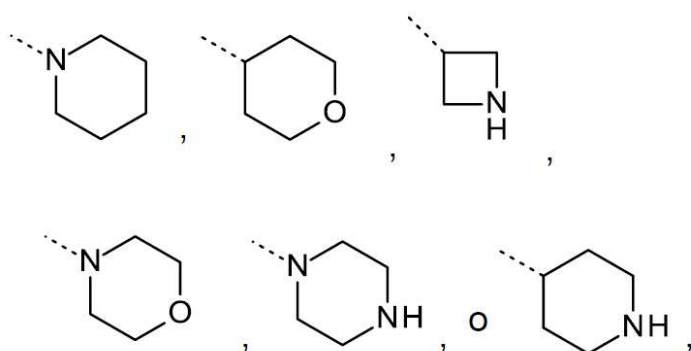
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente



cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1a} representa

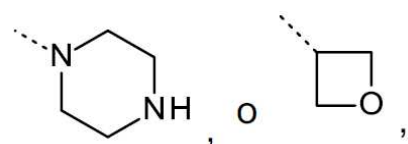
5



cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1c} representa

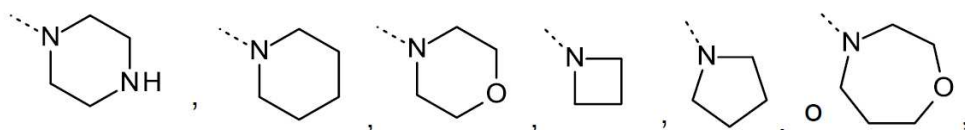
10



cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1d} representa

15



cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ cada uno representa independientemente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidino, piperazinilo, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidrofuranilo o hexahidro-1,4-oxazepinilo, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible,

20

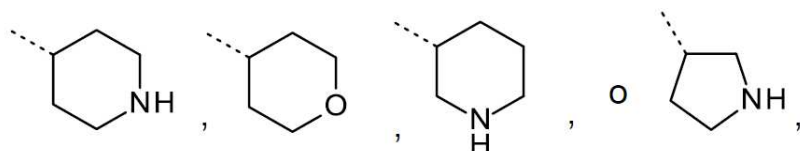
cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ cada uno representa independientemente piperidinilo, tetrahydro-2H-piraniolo o pirrolidinilo, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible,

5

cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

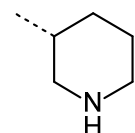
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ cada uno representa independientemente



10

cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

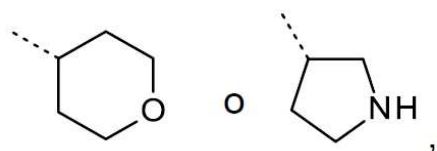
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1g} representa



15

opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

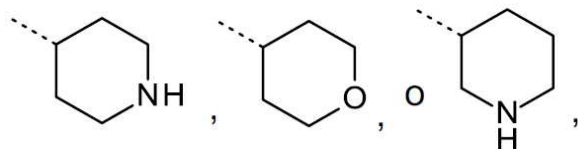
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1e} representa



20

cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

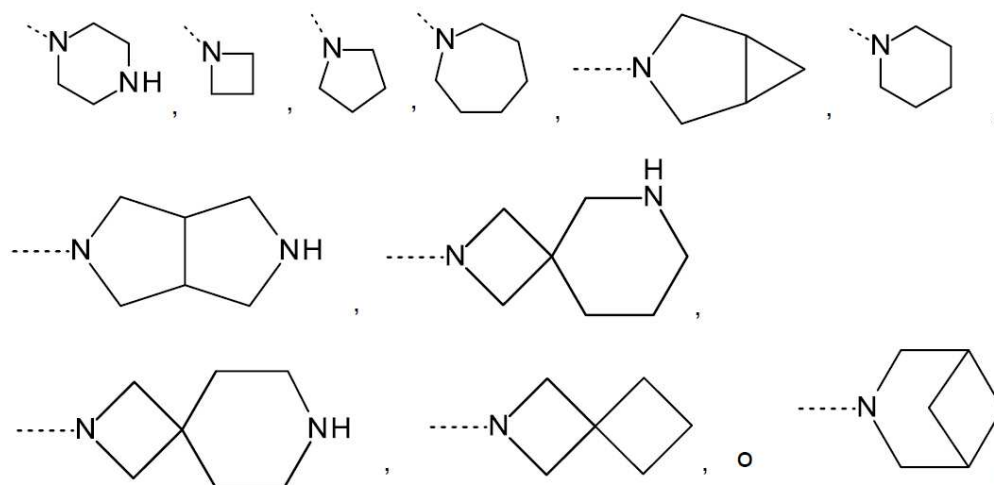
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1b} representa



25

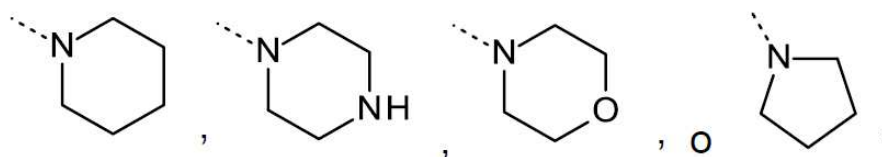
cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het² representa



cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente

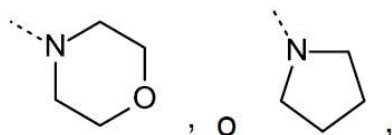


cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het⁴ representa pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azetidínulo o 1,1-dioxidetiopiranilo;

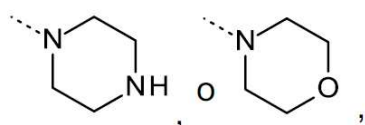
cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het⁵ representa



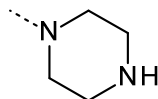
cada uno opcionalmente sustituido según cualquiera de las otras realizaciones.

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het⁶ representa



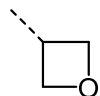
cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^{1f} representa



- 5 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het⁷ y Het⁸ cada uno representan independientemente



- 10 opcionalmente sustituido en átomos de carbono según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

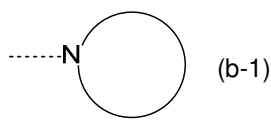
- 15 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

- 20 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂.

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

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

- 30 en el que en el caso (b-1) contiene un átomo de N adicional, dicho átomo de N puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH.

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

- 40 Het^{1a} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen uno, dos o tres heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

- 5 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

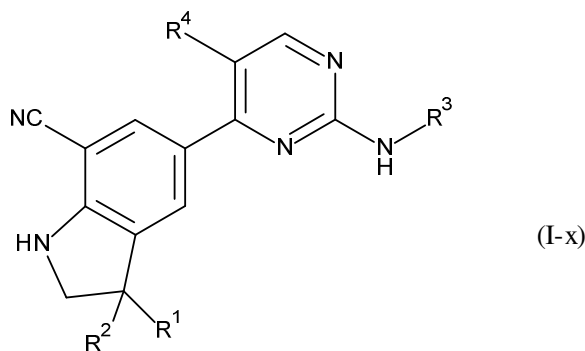
- 10 Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; o en el caso de que Het^{1c} y Het^{1d} estén unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de un átomo de N, Het^{1c} y Het^{1d} también pueden representar un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

- 15 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

- 20 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y representa CR⁴.

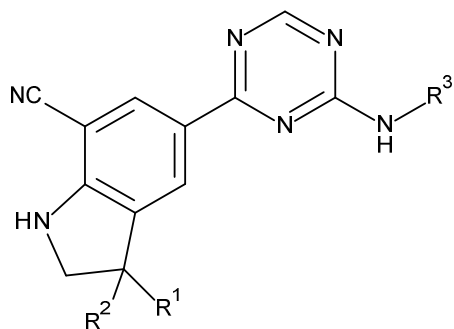
En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I), compuestos de fórmula (I-x) nombrados por la presente, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos:



en los que todas las variables se definen según cualquiera de las otras realizaciones.

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

En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I), compuestos de fórmula (I-y) nombrados por la presente, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos:



(I-y)

en los que todas las variables se definen según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I) tal como se define en los esquemas de reacciones generales.

- 5 En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110, 125, 138, 155, 156 y 232, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las bases libres, cualquier sal de adición farmacéuticamente aceptable, y los solvatos de los mismos.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110, 125, 138, 155, 156 y 232.

- 10 En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 138, 155, 156 y 232, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las bases libres, cualquier sal de adición farmacéuticamente aceptable, y los solvatos de los mismos.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 138, 155, 156 y 232.

- 15 En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110, y 125, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

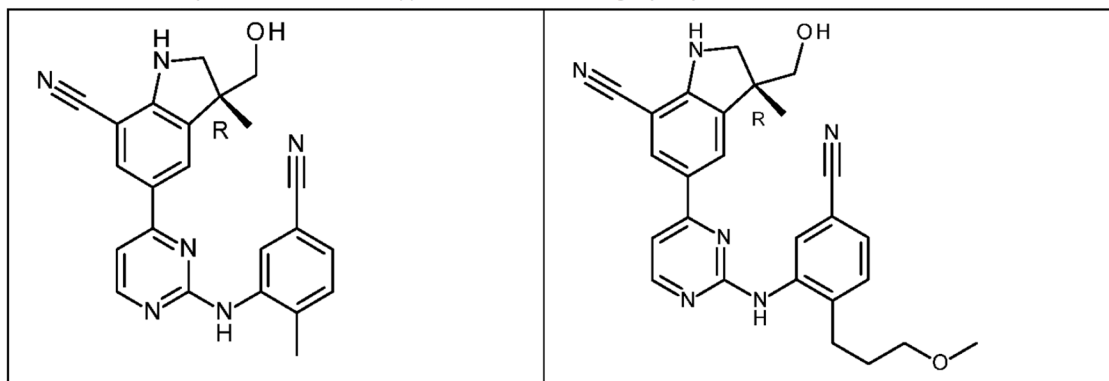
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110, y 125.

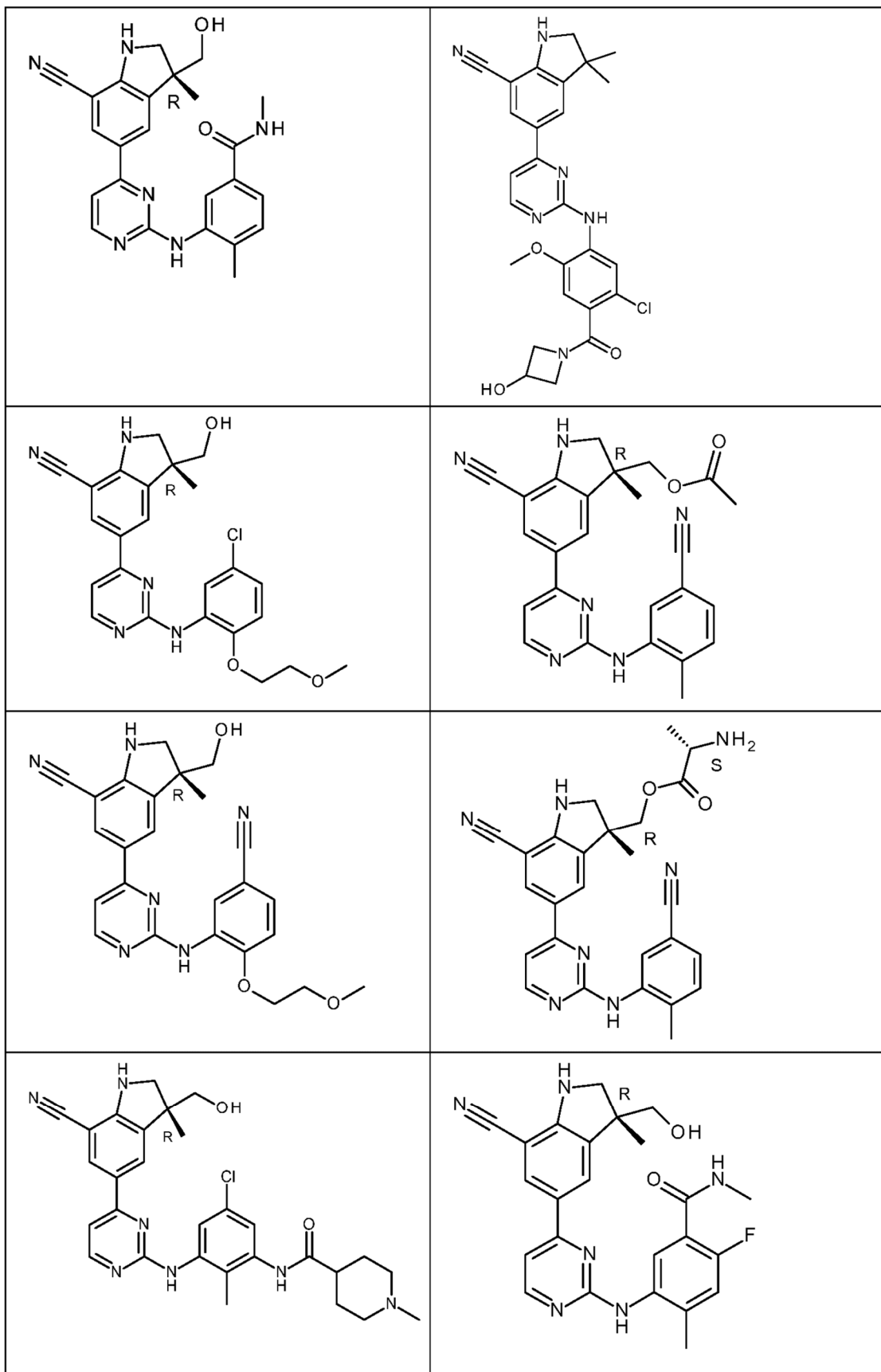
- 20 En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de los compuestos ejemplificados,

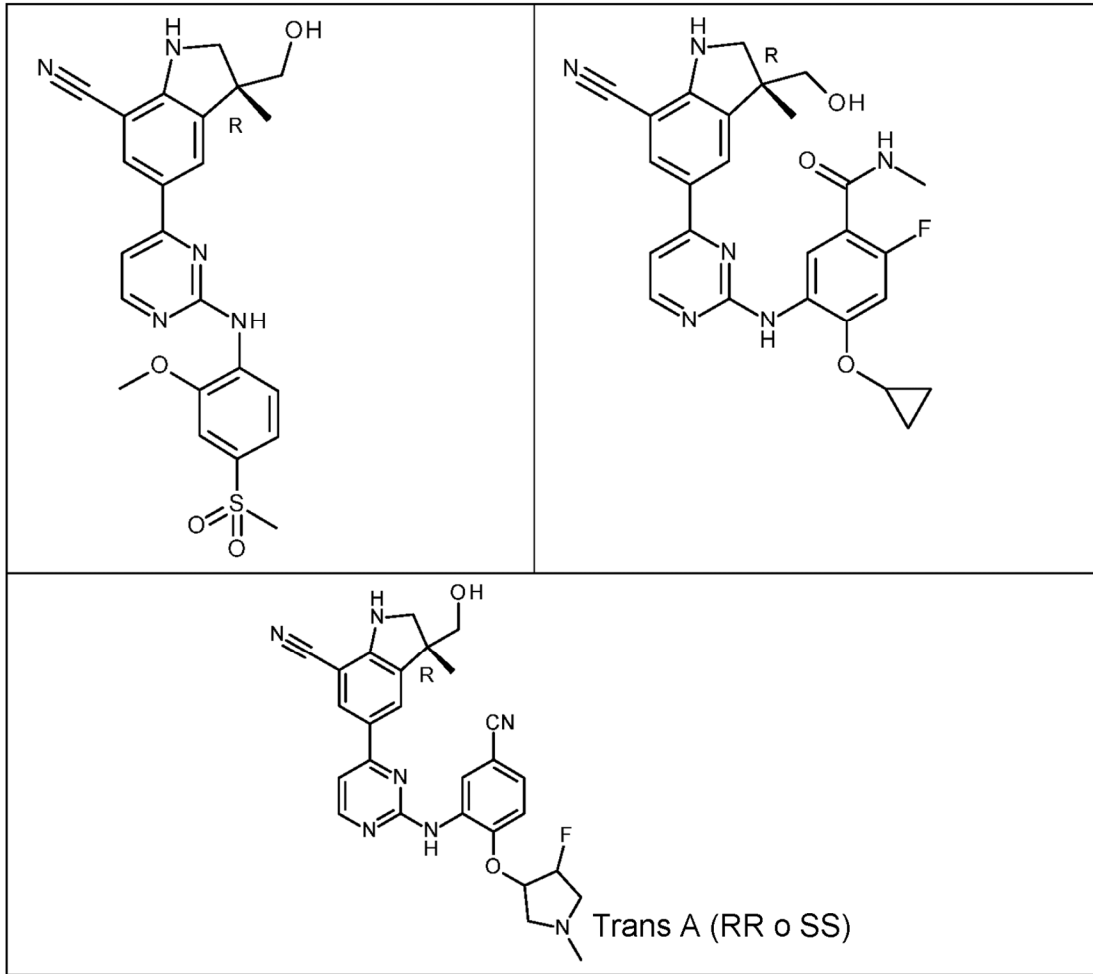
tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las bases libres, cualquier sal de adición farmacéuticamente aceptable, y los solvatos de los mismos. En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en



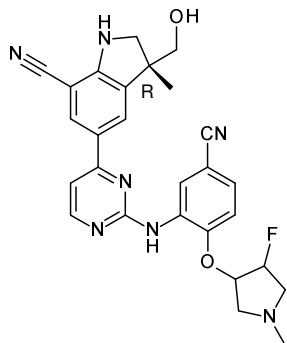
25





tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en



5

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

Todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente se considera que se abarcan dentro del alcance de esta invención.

10 **Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)**

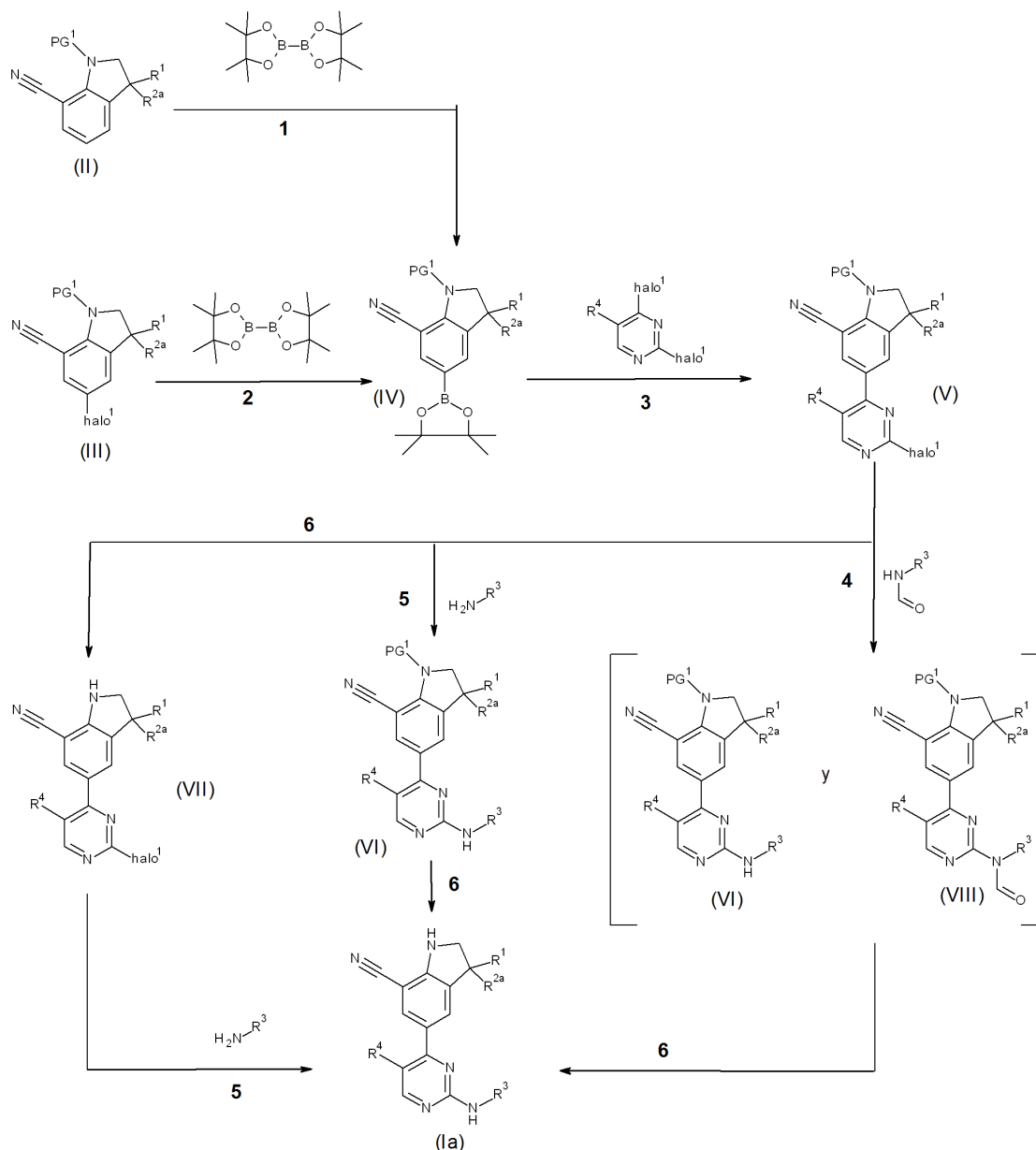
En esta sección, como en todas las demás secciones a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de la misma tal como se define en la presente.

- 5 La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de fórmula (I) se describe a continuación en la presente y en los ejemplos específicos, y se preparan generalmente a partir de materiales de partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante procedimientos sintéticos habituales usados frecuentemente por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas sólo pretenden representar ejemplos de la invención y no pretenden de ningún modo ser un límite de la invención.
- De manera alternativa, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos tal como se describe en los esquemas generales a continuación, en combinación con procedimientos sintéticos habituales usados frecuentemente por los expertos en la técnica de la química orgánica.
- 10 El experto se dará cuenta de que las reacciones de funcionalización ilustradas en los esquemas a continuación para los compuestos de fórmula (I) en los que Y es CR⁴, también pueden llevarse a cabo para compuestos en los que Y es N. El experto se dará cuenta de que esto se aplica, por ejemplo y sin limitación, a las etapas 3 y 4 del esquema 2 y del esquema 18.
- 15 El experto se dará cuenta de que en las reacciones descritas en los esquemas, aunque esto no siempre se muestra explícitamente, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo) cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Por ejemplo en el esquema 6, el resto NH en el pirimidinilo puede protegerse con un grupo protector t-butoxicarbonilo. En general, los grupos protectores convencionales pueden usarse según la práctica habitual. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente que usa métodos conocidos de la técnica. Esto se ilustra en los ejemplos específicos.
- 20 El experto se dará cuenta de que en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser recomendable o necesario realizar la reacción bajo atmósfera inerte, tal como por ejemplo bajo atmósfera de gas N₂.
- Resultará evidente para el experto que puede ser necesario enfriar la mezcla de reacción antes del desarrollo de reacción (se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el/los producto(s) de una reacción química tal como por ejemplo extinción, cromatografía en columna, extracción).
- 25 El experto se dará cuenta de que calentando la mezcla de reacción con agitación puede potenciar el resultado de la reacción. En algunas reacciones puede usarse calentamiento por microondas en vez de un calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.
- El experto se dará cuenta de que otra secuencia de las reacciones químicas mostradas en los esquemas a continuación, también puede dar como resultado el compuesto de fórmula (I) deseado.
- 30 El experto se dará cuenta de que los intermedios y compuestos finales mostrados en los esquemas a continuación pueden funcionalizarse adicionalmente según métodos bien conocidos por el experto en la técnica.

Esquema 1

- 35 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2a} que es alquilo C₁₋₆, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ia) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 1. En el esquema 1, halo¹ se define como Cl, Br o I; y PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *terc*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 1 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 80 °C, en presencia de un ligando adecuado tal como por ejemplo 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo, un catalizador adecuado tal como por ejemplo bis(1,5-ciclooctadieno)di- μ -metoxidiiridio (I) ([Ir(OCH₃)(C₈H₁₂)]₂), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo heptano;

5 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, una base adecuada tal como por ejemplo acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;

10 3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo tetrakis-paladio (Pd(PPh₃)₄), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;

4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

15 5: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

o de manera alternativa a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 95 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido *p*-toluensulfónico y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;

6: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

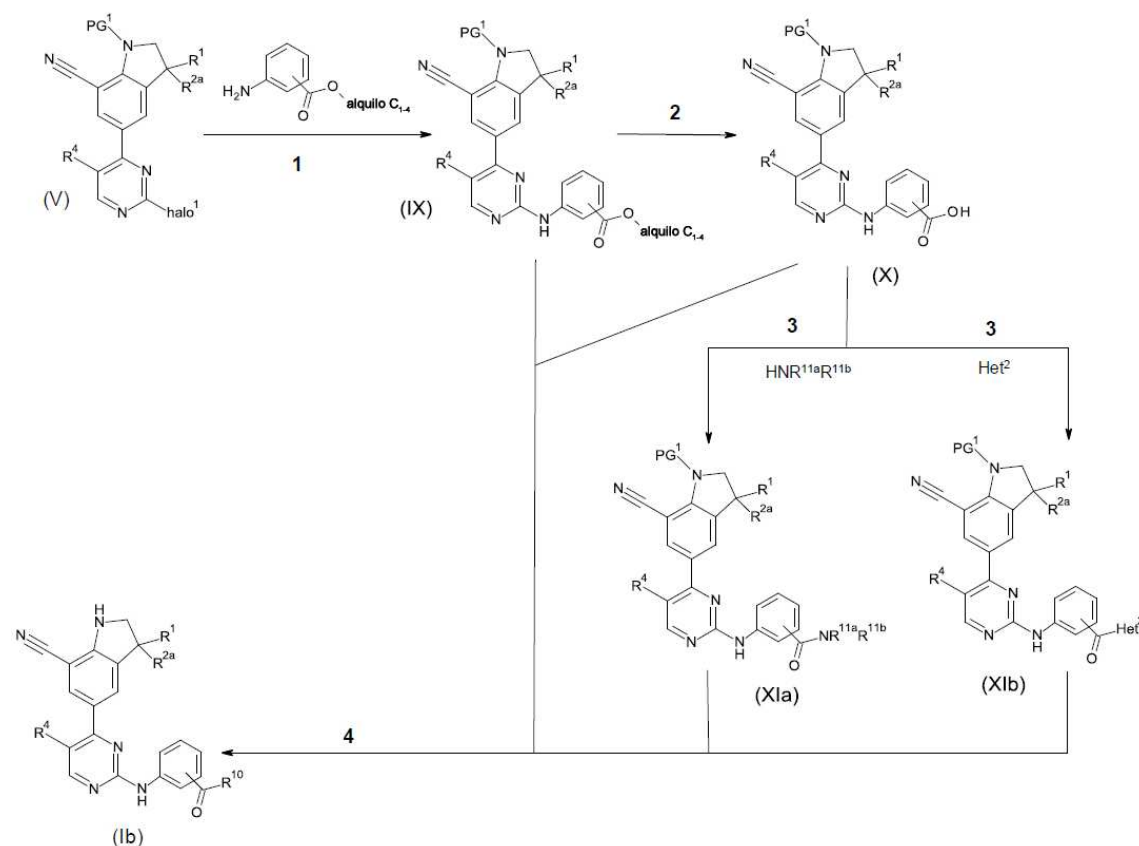
5

Esquema 2

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2a} que es alquilo C₁₋₆, R³ es fenilo sustituido con -C(=O)-R¹⁰ y opcionalmente sustituido con otros sustituyentes según el alcance de la presente invención, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ib) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 2. En el esquema 2, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 2 se definen según el alcance de la presente invención.

10

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



20

1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 70 °C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidróxido de litio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano y agua;

25

3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como por ejemplo hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), una base adecuada tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

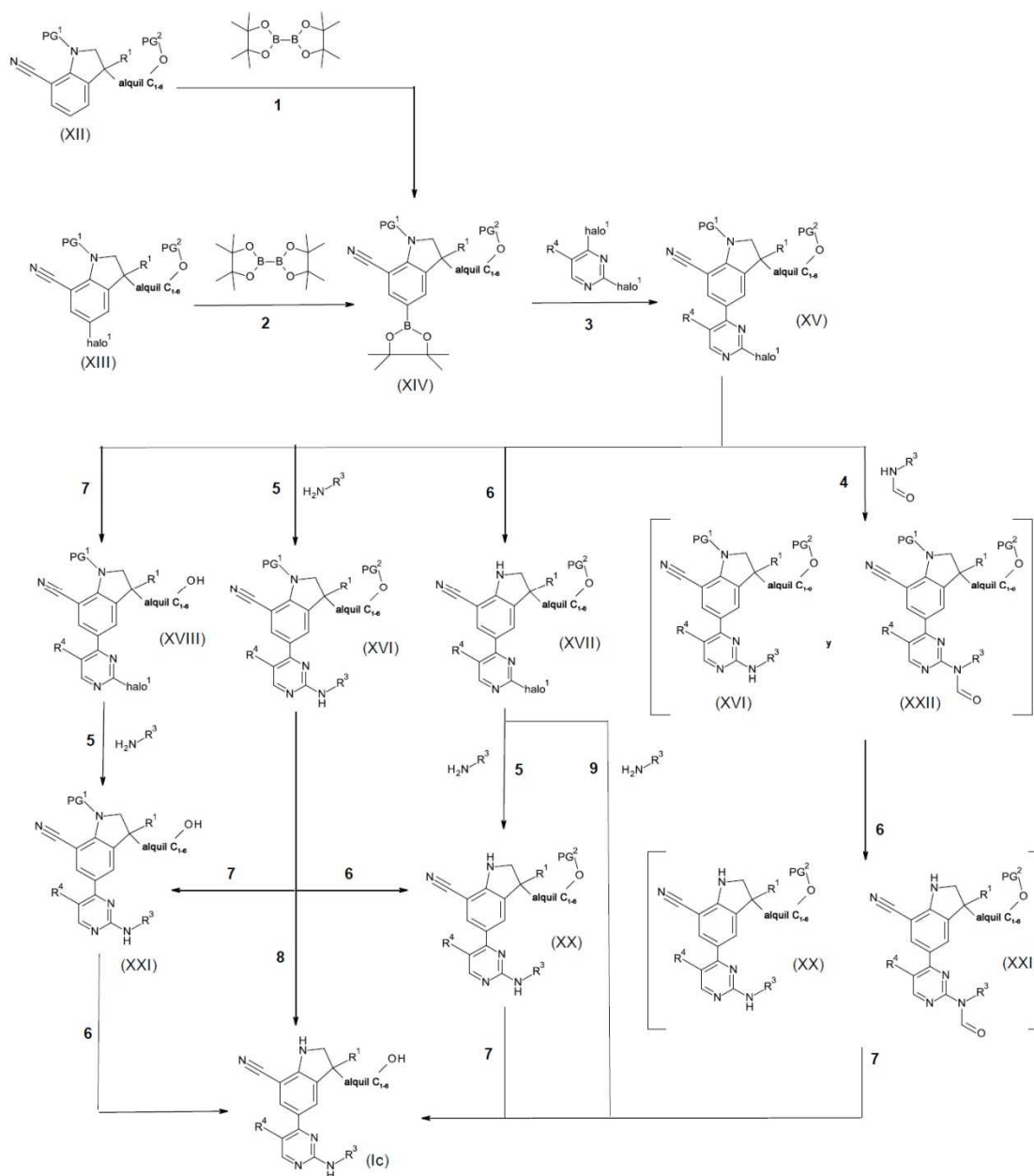
4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como

por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

Esquema 3

5 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ic) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 3. En el esquema 3, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil) y PG² representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-butil-dimetilsililo. Todas las demás variables en el esquema 3 se definen según el alcance de la presente invención.

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



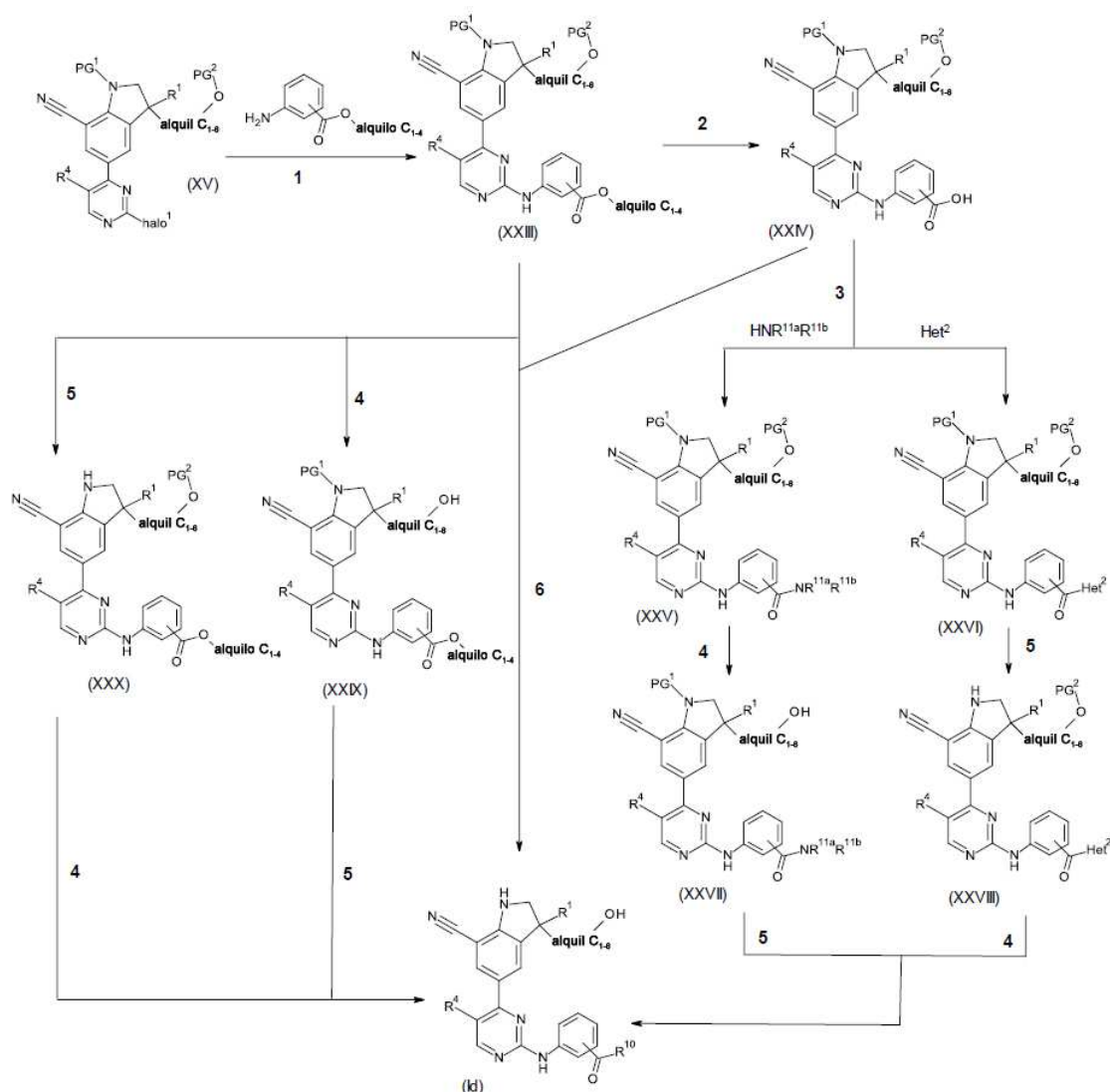
1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 80 °C, en presencia de un ligando adecuado tal como por ejemplo 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo, un catalizador adecuado tal como por ejemplo bis(1,5-ciclooctadieno)di- μ -metoxidiiridio (I) ([Ir(OCH₃)(C₈H₁₂)₂]₂), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo heptano;

- 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, una base adecuada tal como por ejemplo acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;
- 5 3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo tetrakis-paladio (Pd(PPh₃)₄), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;
- 4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;
- 10 5: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;
- 15 6: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas;
- 20 7: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un agente de destilación adecuado tal como por ejemplo fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano;
- 8: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 6 horas;
- 25 9: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 95 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido *p*-toluensulfónico y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano.

Esquema 4

- 30 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, R³ es fenilo sustituido con -C(=O)-R¹⁰ y opcionalmente sustituido con otros sustituyentes según el alcance de la presente invención, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Id) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 4. En el esquema 4, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *terc*-(butoxicarbonil) y PG² representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *terc*-butil-dimetilsililo. Todas las demás variables en el esquema 4 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 70 °C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidróxido de litio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano y agua;

3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como por ejemplo hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), una base adecuada tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un agente de destilación adecuado tal como por ejemplo fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano;

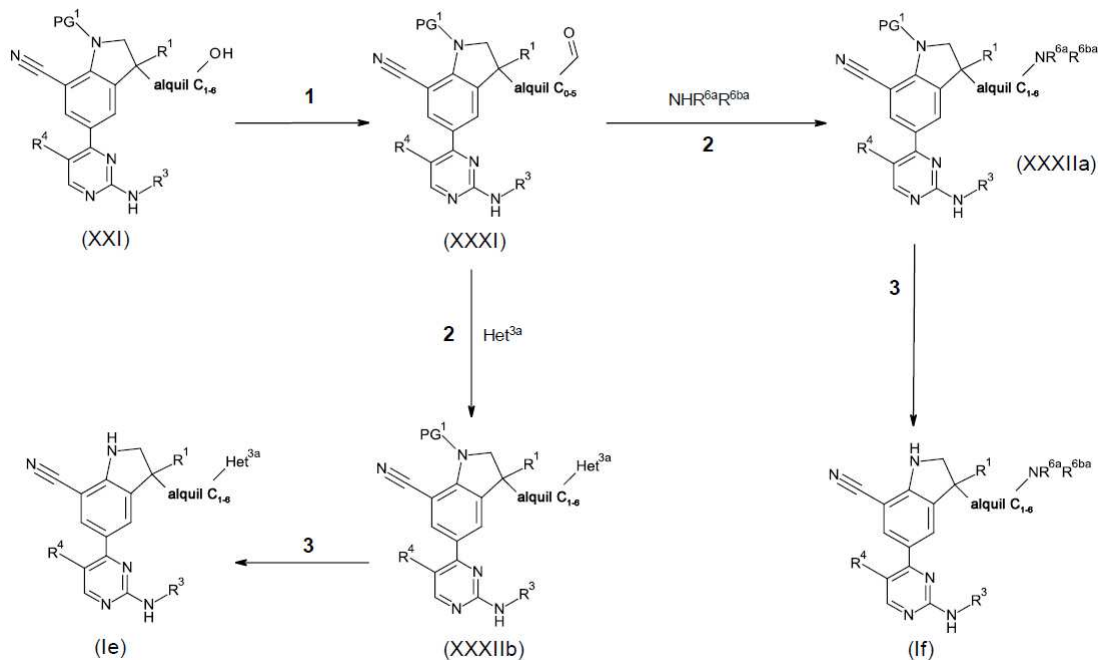
5: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

6: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 6 horas.

Esquema 5

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2c} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un Het^{3a} o -NR^{6a}R^{6b}, en el que R^{6b} es R^{6ba} que es H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ie) y fórmula (si) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 5. En el esquema 5, PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 5 se definen según el alcance de la presente invención.

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

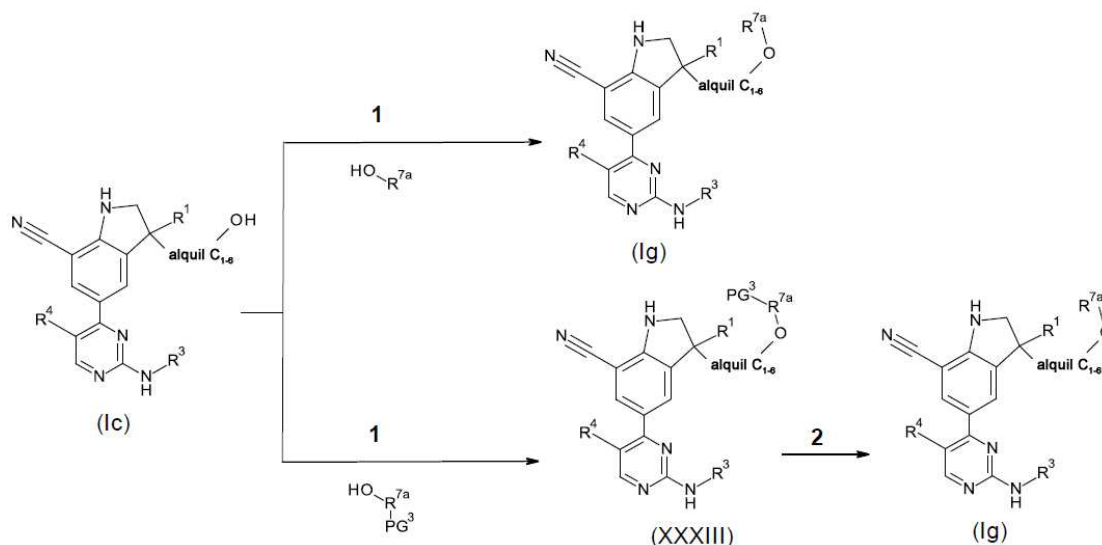


- 10 1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo -78 °C, en presencia de cloruro de oxalilo y sulfóxido de dimetilo como reactivos, una base adecuada tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano;
- 15 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido acético, un agente reductor adecuado tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dicloroetano;
- 20 3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

Esquema 6

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OR^{7a}, R^{7a} que es -C(=O)-R⁹ o -(C=O)-CH(NH₂)-alquilo C₁₋₄-Ar¹), Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ig) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 6. En el esquema 6, PG³ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un *tert*-(butoxicarbonil), un *tert*-butilo o un bencilo. Todas las demás variables en el esquema 6 se definen según el alcance de la presente invención.

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



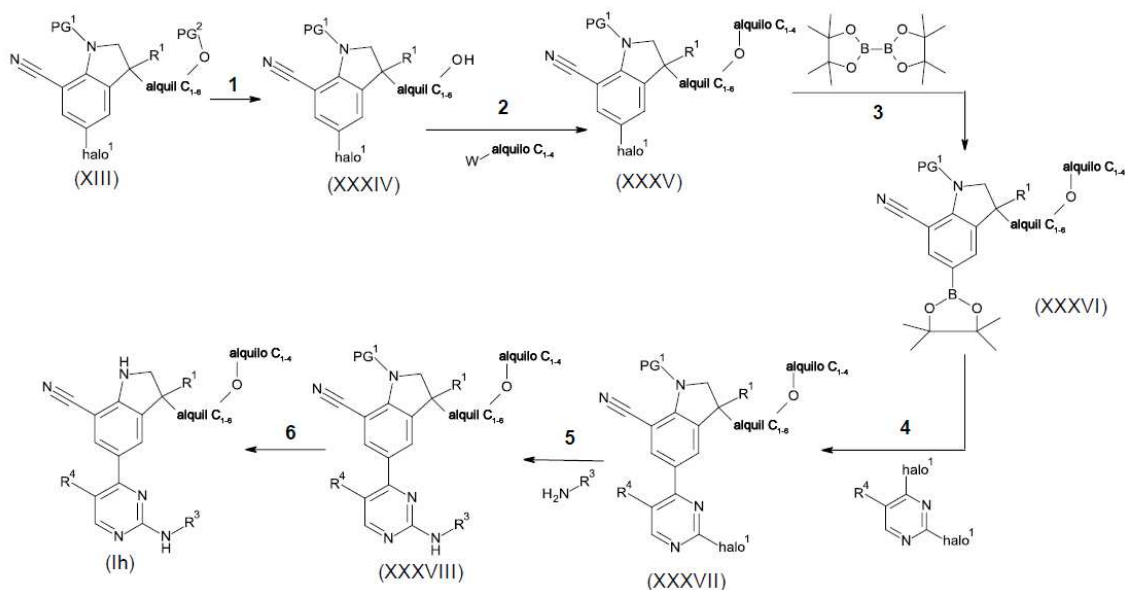
1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como por ejemplo hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), en presencia de una base adecuada como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano y dimetilformamida, y opcionalmente seguido por una etapa de desprotección que usa un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;

2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

Esquema 7

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OR^{7b}, R^{7b} que es alquilo C₁₋₄, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ih) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 7. En el esquema 7, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil) y PG² representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-butildimetilsililo; W representa un grupo saliente, tal como por ejemplo un sulfonato de metano o sulfonato de tolueno o un halógeno (Cl, Br o I). Todas las demás variables en el esquema 7 se definen según el alcance de la presente invención.

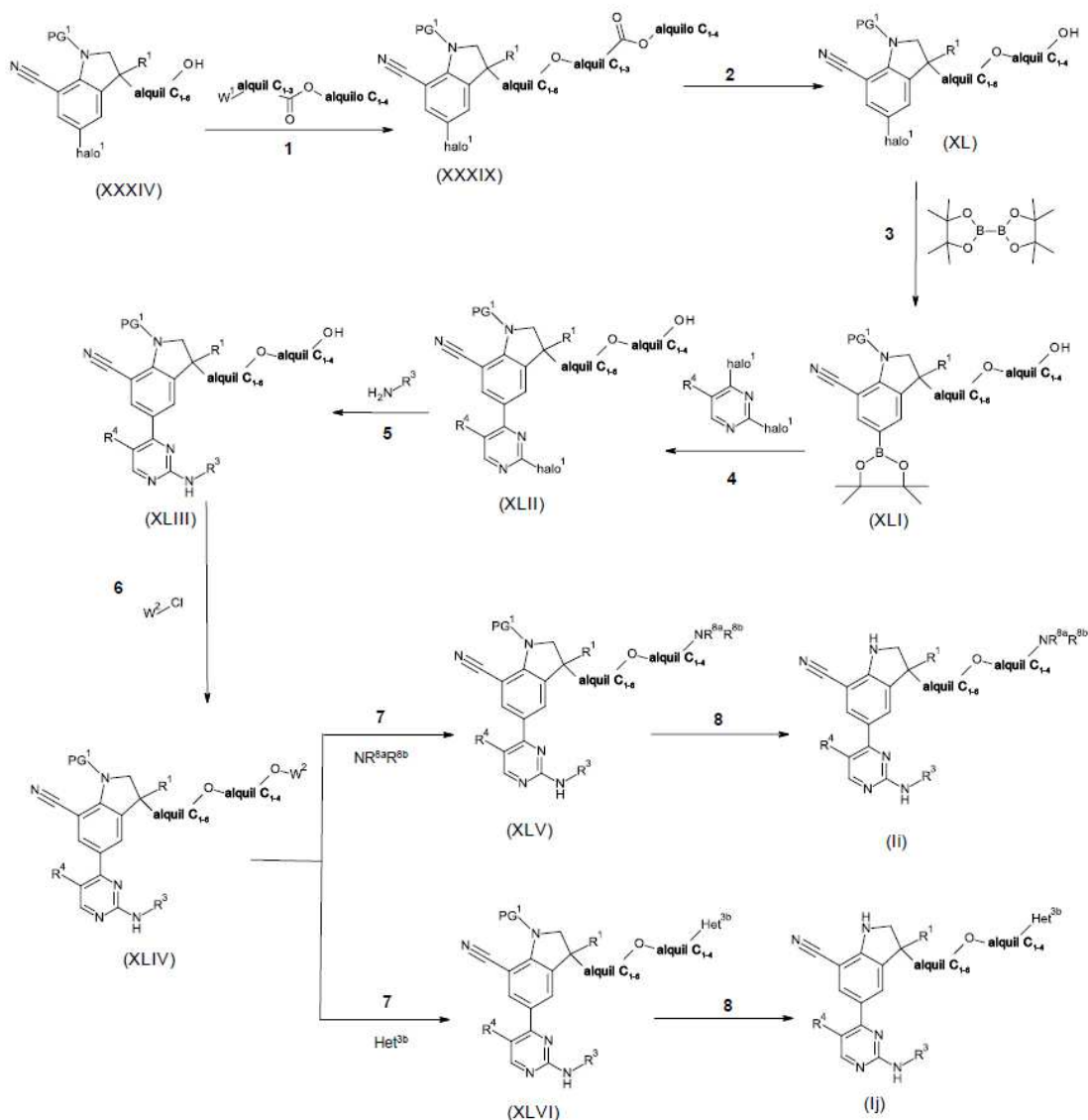
En el esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



- 1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un agente de destilación adecuado tal como por ejemplo fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano;
- 5 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;
- 3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, una base adecuada tal como por ejemplo acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;
- 10 4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 80 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo tetrakis-paladio (Pd(PPh₃)₄), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;
- 15 5: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;
- 20 6: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

Esquema 8

- 25 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OR^{7c}, R^{7c} que es alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b} o alquil C₁₋₄-Het^{3b}, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) y fórmula (Ij) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 8. En el esquema 8, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *terc*-(butoxicarbonil); W¹ representa un grupo saliente, tal como por ejemplo un sulfonato de metano o sulfonato de tolueno o un halógeno (Cl, Br o I); W² representa un grupo saliente, tal como por ejemplo un mesilo o un tosilo. Todas las demás variables en el esquema 8 se definen según el alcance de la presente invención.
- 30 En el esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

5 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 55 °C, en presencia de un agente reductor tal como por ejemplo borohidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano y metanol;

3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, una base adecuada tal como por ejemplo acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;

10 4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo tetrakis-paladio (Pd(PPh₃)₄), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de sodio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano;

15 5: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 120 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

6: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 5 °C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano;

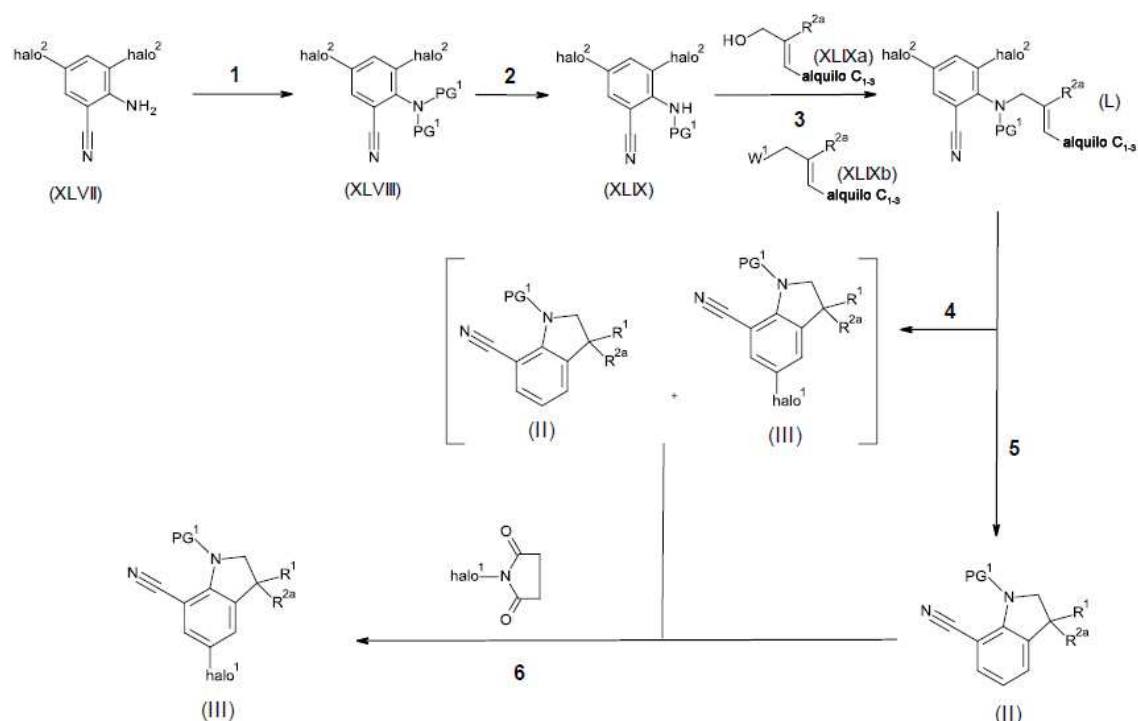
7: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 80 °C, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo;

8: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

Esquema 9

En general, los intermedios de fórmula (II) y (III) en los que R^{2a} es alquilo C₁₋₆, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) y (III) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 9. En el esquema 9, halo¹ se define como Cl, Br, I; halo² se define como Cl, Br, I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-c(butoxicarbonil); W¹ representa un grupo saliente, tal como por ejemplo un sulfonato de metano o sulfonato de tolueno o un halógeno (Cl, Br o I). Todas las demás variables en el esquema 9 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 45 °C, en presencia de un reactivo adecuado tal como por ejemplo dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano;

2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 65 °C y un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol;

3: en el caso de (XLIXa), a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de tri-*n*-butilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil)piperidina y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano;

En el caso de (XLIXb), a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 80°C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de potasio, un aditivo adecuado tal como por ejemplo yoduro de sodio, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo;

4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

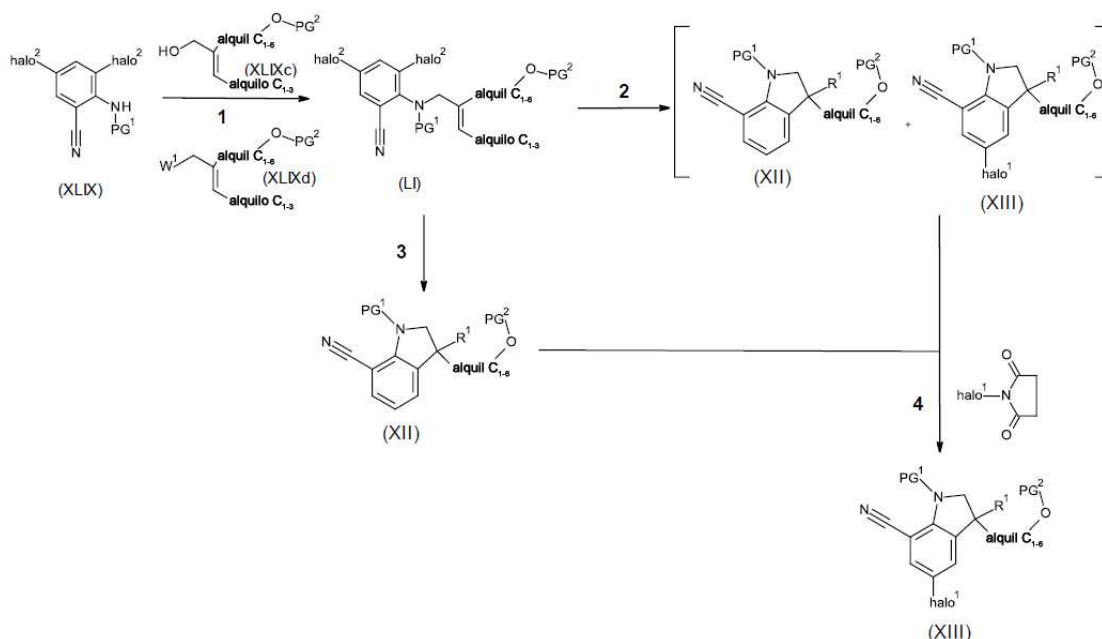
5: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 60 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio deshidratado y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como por ejemplo cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

6: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 40 °C, en presencia de N-halógeno-succinimida, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo. De manera alternativa, en presencia de un reactivo adecuado tal como por ejemplo 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo.

Esquema 10

- 5 En general, los intermedios de fórmula (XII) y (XIII) en los que R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (XII) y (XIII) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 10. En el esquema 10, halo¹ se define como Cl, Br, I; halo² se define como Cl, Br, I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil) y PG² representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-butil-dimetilsililo. Todas las demás variables en el esquema 10 se definen según el alcance de la presente invención.

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



- 15 1: en el caso de (XLIXc), a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de tri-*n*-butilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil)piperidina y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano;

En el caso de (XLIXd), a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 80°C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de potasio, un aditivo adecuado tal como por ejemplo yoduro de sodio, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo;

- 20 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 85 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

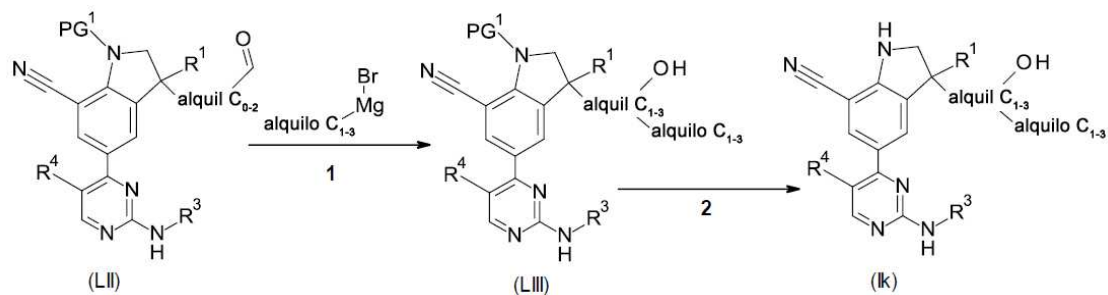
- 25 3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 60 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio deshidratado y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como por ejemplo cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 40 °C, en presencia de N-halógeno-succinimida, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo. De manera alternativa, en presencia de un reactivo adecuado tal como por ejemplo 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo.

Esquema 11

- 30 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es tal como se muestra en el esquema 11, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ik) nombrados por la presente pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 11. En el esquema 11, PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 11 se definen según el alcance de la presente invención.

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



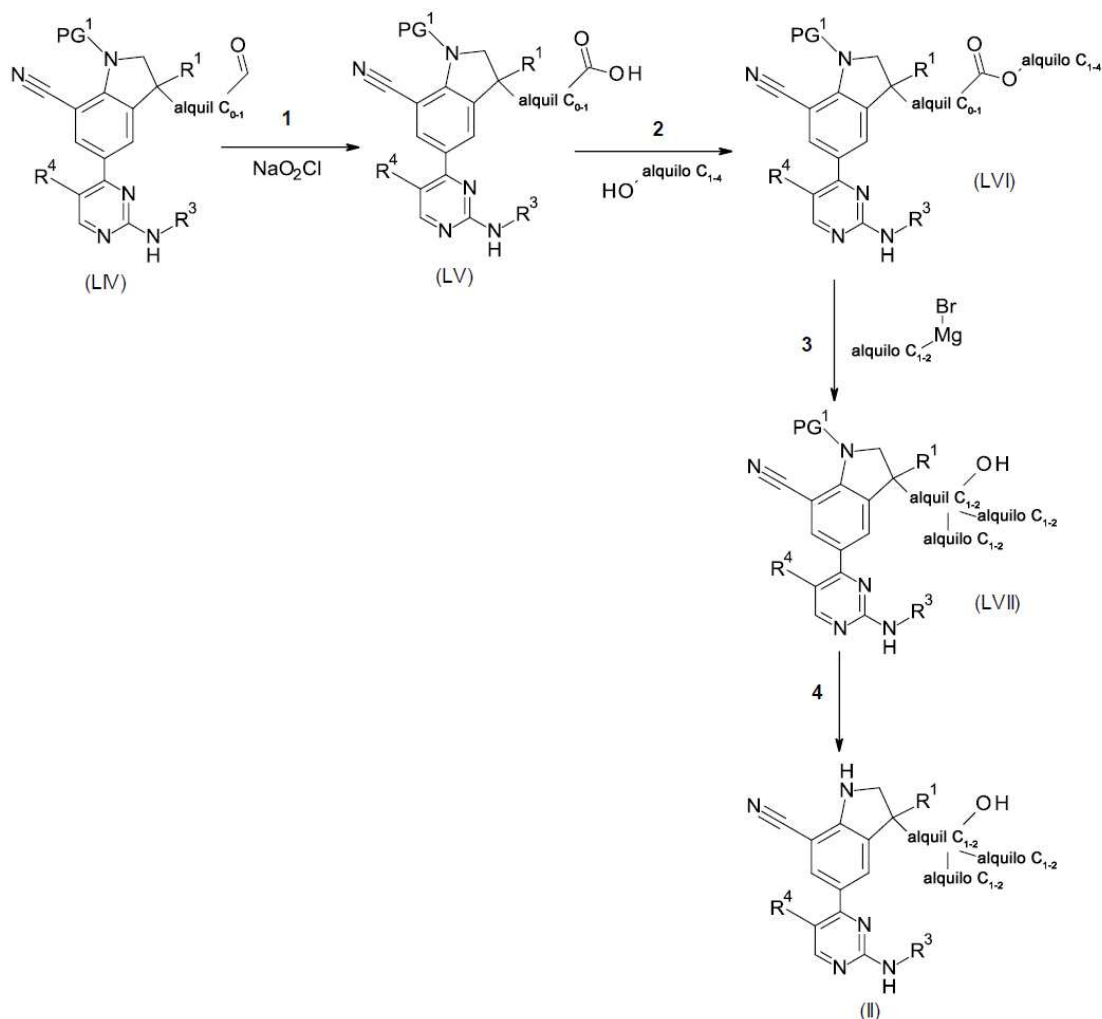
1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

- 5 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

10 Esquema 12

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es tal como se muestra en el esquema 12, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) nombrados por la presente pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 12. En el esquema 12, PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 12 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de alcohol *tert*-butílico, 2-metil-2-buteno, dihidrogenofosfato de sodio y agua destilada;

5 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) y dimetilaminopiridina (DMAP), una base adecuada tal como por ejemplo DIPEA y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

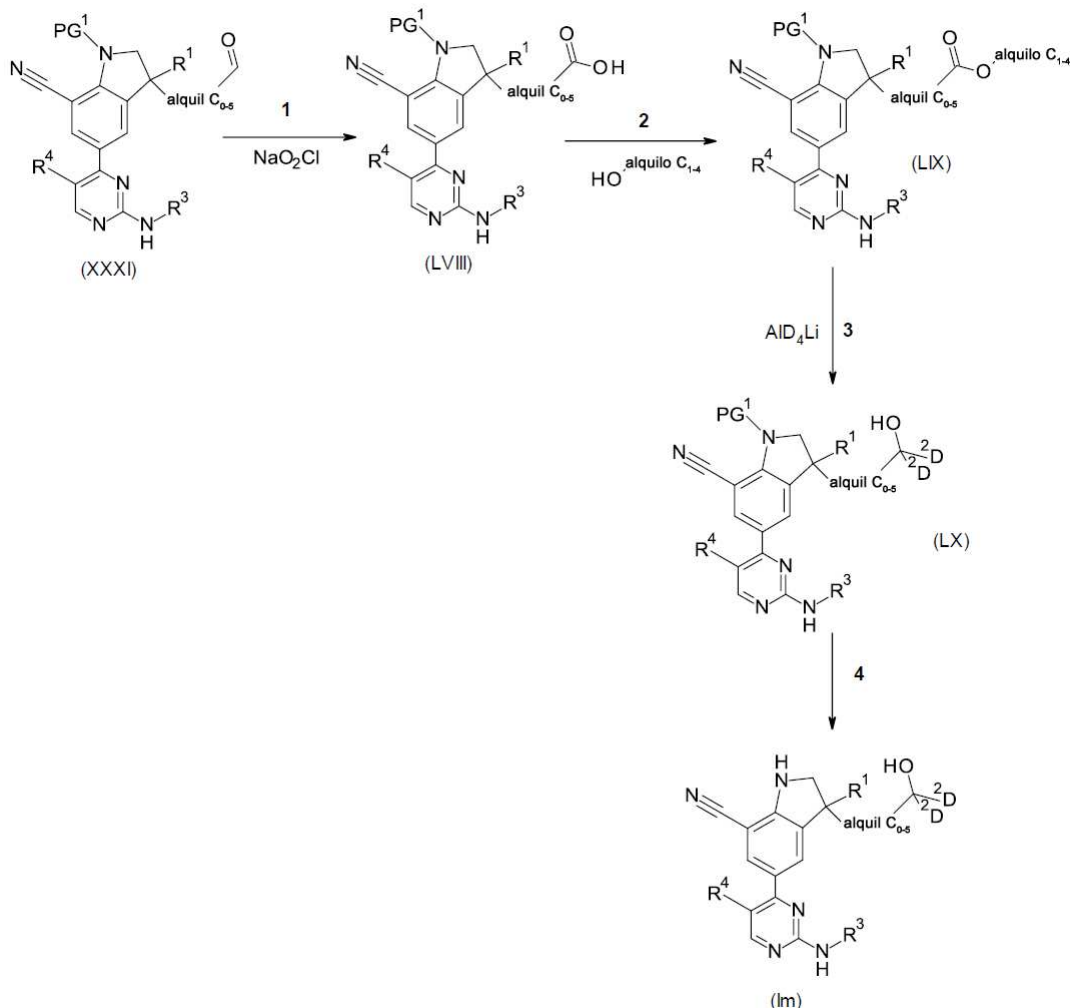
3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

10 4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

Esquema 13

15 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es tal como se muestra en el esquema 13, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Im) nombrados por la presente pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 13. En el esquema 13, PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 13 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de alcohol *tert*-butílico, 2-metil-2-buteno, dihidrogenofosfato de sodio y agua destilada;

2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) y dimetilaminopiridina (DMAP), una base adecuada tal como por ejemplo DIPEA y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida;

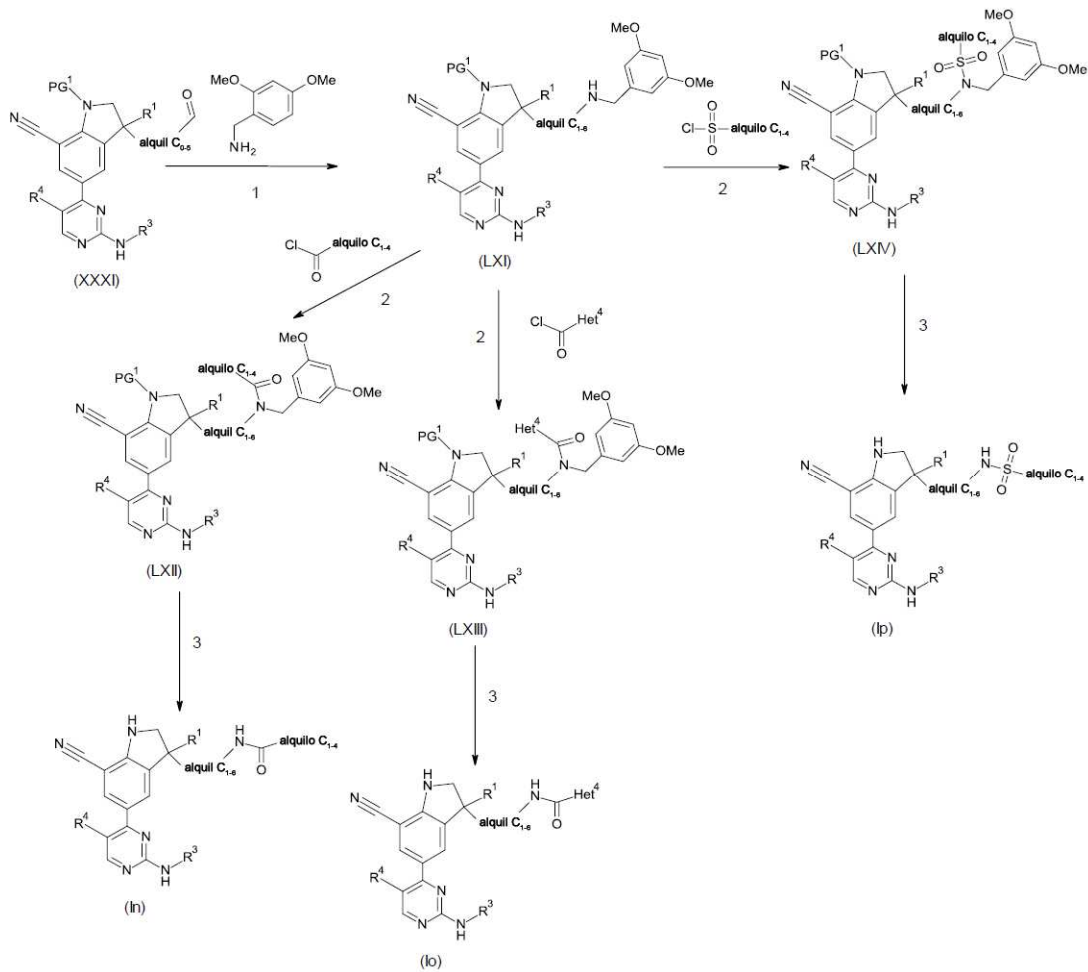
3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a 0 °C, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano ("AlD₄Li" significa deuteruro de litio y aluminio);

4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas.

Esquema 14

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un Het^{3a} o -NR^{6a}R^{6b}, en el que R^{6a} es H, R^{6b} es -C(=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-Het⁴; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (In), fórmula (Io) y fórmula (Ip) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 14. En el esquema 14, PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 14 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido acético, en presencia de un agente reductor adecuado tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo dicloroetano;

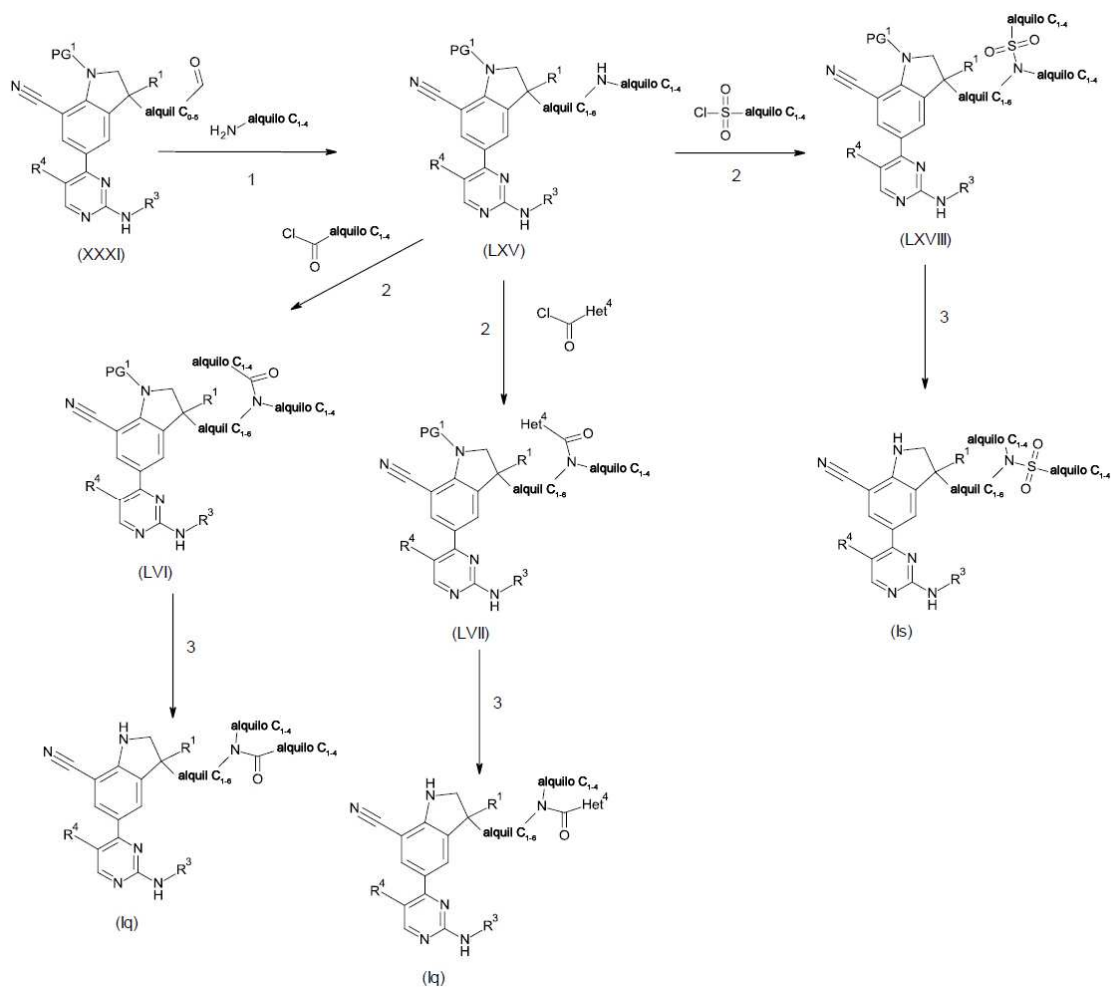
5 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano.

Esquema 15

10 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un Het^{3a} o -NR^{6a}R^{6b}, en el que R^{6a} es alquilo C₁₋₄, R^{6b} es -C(=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-Het⁴; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Iq), fórmula (Ir) y fórmula (Is) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 15. En el esquema 15, PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-(butoxicarbonil). Todas las demás variables en el esquema 15 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido acético, en presencia de un agente reductor adecuado tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo dicloroetano;

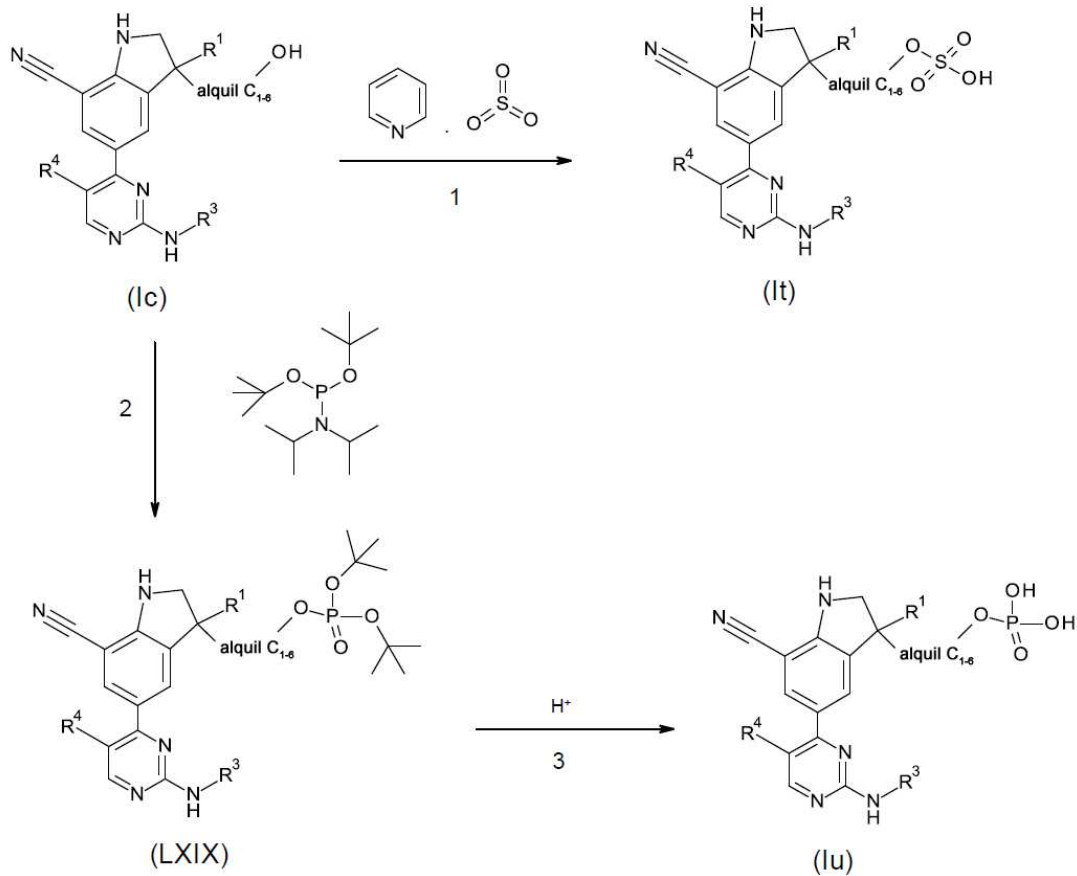
5 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano.

Esquema 16

10 En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OR^{7d}, R^{7d} que es -S(=O)₂-OH o -P(=O)(OH)₂, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (It) y fórmula (lu) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 16. Todas las demás variables en el esquema 16 se definen según el alcance de la presente invención.

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



1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidróxido de sodio;

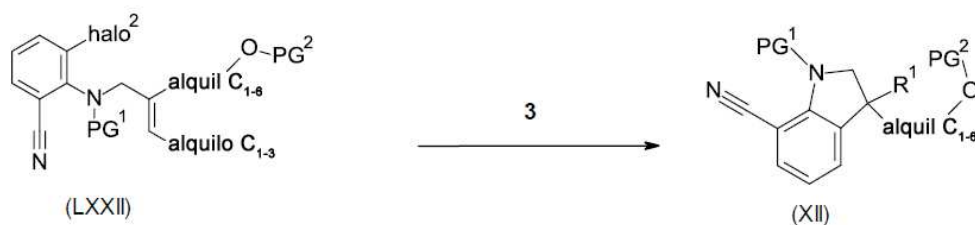
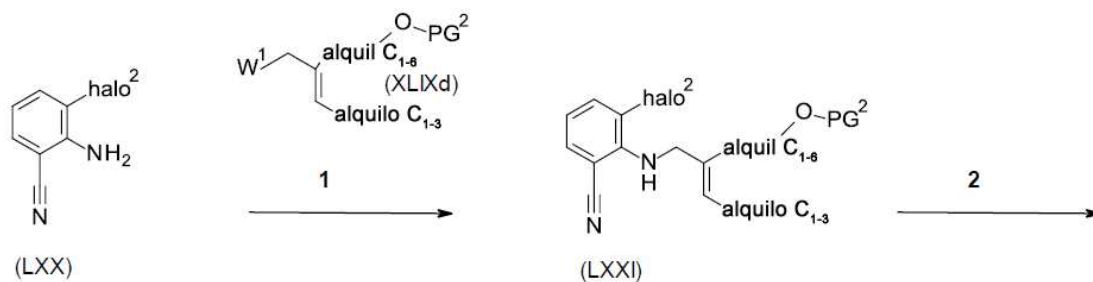
5 2: en presencia de un reactivo adecuado tal como por ejemplo tetrazol, en presencia de un agente oxidante adecuado tal como por ejemplo ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo;

3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo.

Esquema 17

10 En general, los intermedios de fórmula (XII) en los que todas las variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 17.

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



1: En un intervalo de temperatura adecuado de entre -5°C y 5°C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo *tert*-butóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

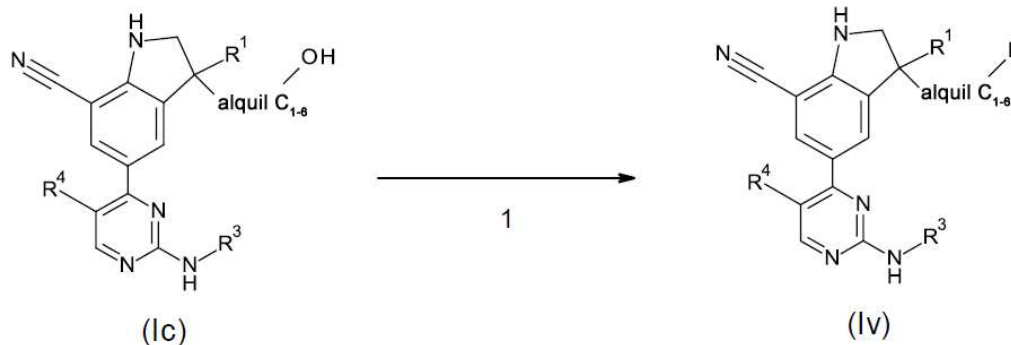
2: a una temperatura adecuada que oscila entre 65 y 70 °C, en presencia de un reactivo adecuado tal como por ejemplo dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

3: a una temperatura adecuada que oscila entre 45 y 50 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio deshidratado y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida.

Esquema 18

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵, R⁵ que es flúor, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (IV) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 18. Todas las demás variables en el esquema 18 se definen según el alcance de la presente invención.

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

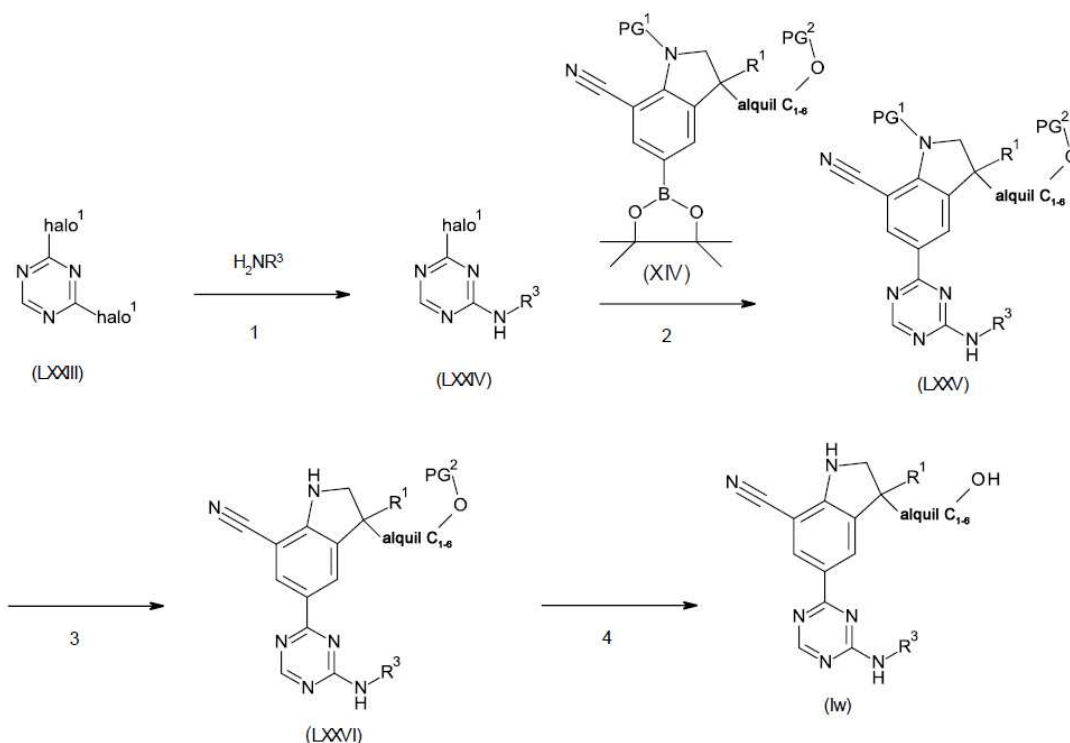


1: en presencia de un reactivo de fluoración adecuado tal como por ejemplo trifluoruro de dietilaminoazufre, un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente.

Esquema 19

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, Y es N, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Iw) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 19. En el esquema 19, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonil) y PG² representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-butil-dimetilsililo. Todas las demás variables en el esquema 19 se definen según el alcance de la presente invención.

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



10 1: en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo;

2: en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), opcionalmente con complejo de diclorometano, una base adecuada tal como una disolución acuosa de hidrogenocarbonato a una temperatura adecuada tal como 80°C;

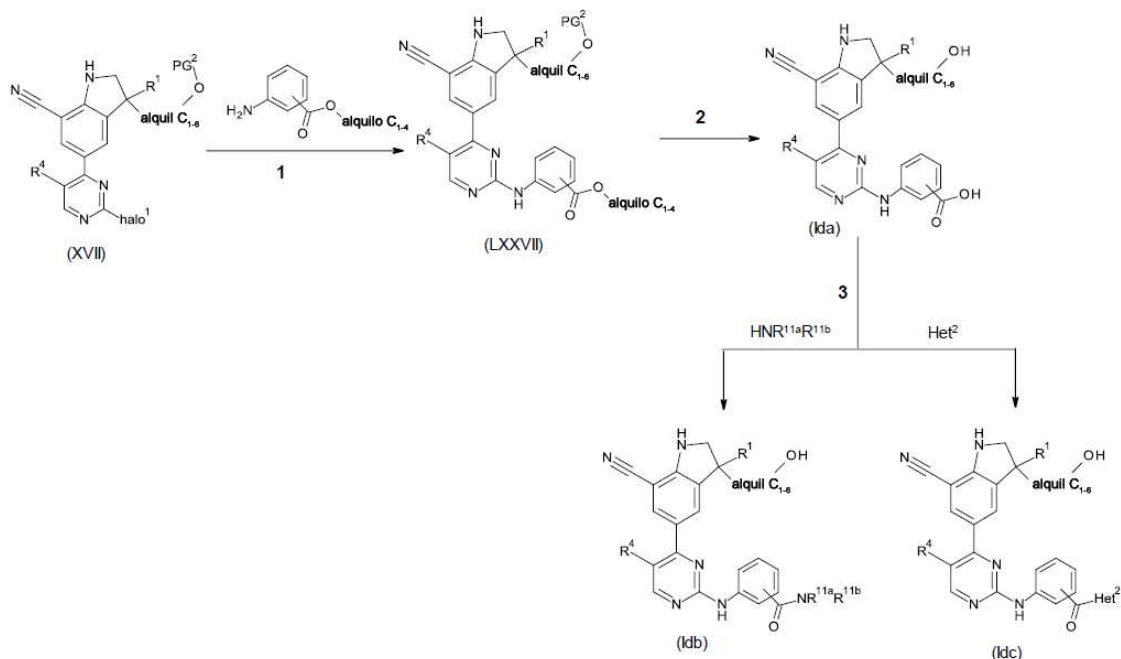
15 3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o de manera alternativa en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 125°C, y un tiempo adecuado tal como por ejemplo 3 horas;

20 4: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un agente de destilación adecuado tal como por ejemplo fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano.

Esquema 20

En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, R³ es fenilo sustituido con -C(=O)-R¹⁰ y opcionalmente sustituido con otros sustituyentes según el alcance de la presente invención, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y (Ic) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 20. En el esquema 20, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonil) y PG² representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *tert*-butil-dimetilsililo. Todas las demás variables en el esquema 20 se definen según el alcance de la presente invención.

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

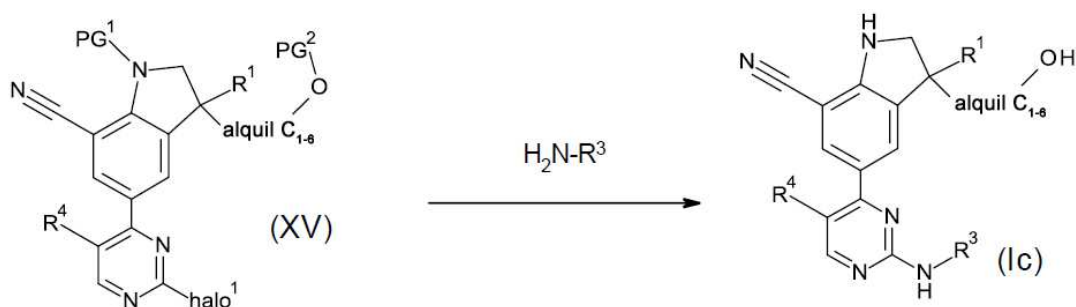


- 1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 120 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;
- 2: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 60 °C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo hidróxido de litio, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano y agua;
- 3: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como por ejemplo hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), una base adecuada tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida o diclorometano.

Esquema 21

- En general, los compuestos de fórmula (I) en los que R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, Y es CR⁴, y en los que todas las demás variables son tal como se definen según el alcance de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ic) nombrados por la presente, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacciones 21. Todas las demás variables en el esquema 21 se definen según el alcance de la presente invención o según lo anterior.

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



- 1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 90 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido p-toluensulfónico y un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,4-dioxano.

Se apreciará que cuando existen grupos funcionales apropiado, los compuestos de diversas fórmulas o cualquier intermedio usado en su preparación puede derivarse adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos habituales que emplean reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Los enfoques de sustitución particulares incluyen procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que contienen un átomo de nitrógeno básico pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccional y los enantiómeros se liberan de ahí mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos que usa una fase estacionaria quirál. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica.

En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidad remota (p. ej., amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino-protectores (NH-Pg) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de una protección de este tipo se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben a la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocido como MAP3K14). Algunos de los compuestos de la presente invención pueden someterse a metabolismo para dar una forma más activa *in vivo* (profármacos). Por tanto los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluyendo obesidad y diabetes, y trastornos autoinmunitarios. En particular, los compuestos según la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento de un tumor maligno o tumor sólido hematológico. En una realización específica dicho tumor maligno hematológico se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma de células B grandes difuso y linfoma de células de manto, en una realización particular linfoma de células de manto. En otra 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.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (p. ej. 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 escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (p. ej. carcinoma pancreático exocrino), estómago, gastrointestinal (también conocido como gástrico) cáncer (p. ej. tumores de estroma gastrointestinales), cérvix, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer pituitario, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grandes difuso, linfoma de células de manto), leucemia/linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (p. ej. 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; xerodermia pigmentaria; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Los ejemplos particulares de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen tumores malignos de células B, tal como mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes difuso o leucemia linfocítica crónica, con mutaciones en la ruta de señalización de NF-κB no canónica (p. ej. en genes NIK (MAP3K14), TRAF3, TRAF2, BIRC2 o BIRC3).

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

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o una composición farmacéutica según la invención, para la fabricación de un medicamento.

5 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o una composición farmacéutica según la invención, para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de padecer trastornos asociados con una disfunción de la cinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención resulta afectado o facilitado por la inhibición de cinasa inductora de NF-κB.

10 También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o una composición farmacéutica según la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de padecer trastornos asociados con una disfunción de la cinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención resulta afectado o facilitado por la inhibición de cinasa inductora de NF-κB.

15 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

20 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de los estados de enfermedad mencionados anteriormente en la presente.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

30 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de los mismos o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, se proporciona un método de tratamiento animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

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

35 Se divulga un método para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto según la invención a un paciente que lo necesita.

40 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener actividad terapéutica y que este cantidad varía *entre otros*, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y el estado del paciente. Generalmente, la cantidad de un compuesto de la presente invención que va a administrarse como agente terapéutico para tratar los trastornos denominados en la presente se determinará caso a caso por un médico responsable.

45 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéuticamente eficaz a partir de los resultados de prueba presentados a continuación en la presente. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz sería de desde aproximadamente 0.005 mg/kg hasta 50 mg/kg, en particular de 0.01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más particularmente desde 0.01 mg/kg hasta 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente desde aproximadamente

50 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0.05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz particular podría ser desde aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal hasta 40 mg/kg de peso corporal. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz particular podría ser 1 mg/kg de peso corporal, 2 mg/kg de peso corporal, 4 mg/kg de peso corporal o 8 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en la presente como el componente activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico puede variar basándose en cada caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o la enfermedad particular que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el

55

componente activo con un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Tal como se describe en la presente a continuación, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

- 5 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar los trastornos denominados en la presente. Dichas composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 Mientras que es posible que el componente activo se administre solo, es preferido que esté presente como composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores del mismo.

- 15 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, según se combina el componente activo en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de
20 preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se desean en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, gotas oftálmicas o mediante a crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes de
25 disgregación y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean evidentemente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador
35 comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no causan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse en diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel o como una pomada.

- 40 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación para la facilidad de la administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de
45 componente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tal formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes con polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

- 50 Los presentes compuestos pueden usarse para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, gotas oftálmicas o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral. La dosificación exacta y frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, el estado particular que se está tratando, la gravedad del estado que se está tratando, la edad, peso, sexo, alcance del trastorno y estado físico general del paciente particular así como otra medicación que puede estar tomando el individuo, tal cual
55 se conoce bien por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención.

- 60 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto según la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto según la presente invención y cada agente terapéutico adicional en su

propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto según la presente invención y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

5 Por tanto, una realización de la presente invención se refiere a un producto que contiene como primer componente activo un compuesto según la invención y como componente activo adicional uno o más agentes medicinales, más particularmente, con uno o más agentes o adyuvantes anticancerígenos, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

10 Por consiguiente, para el tratamiento de los estados mencionados anteriormente en la presente, puede emplearse los compuestos de la invención de manera ventajosa en combinación con uno o más agentes medicinales distintos (también denominados agentes terapéuticos), más particularmente, con otros agentes o adyuvantes anticancerígenos en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes o adyuvantes anticancerígenos (agentes de soporte en la terapia) incluyen pero no se limitan a:

- compuestos de coordinación de platino por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- 15 - compuestos de taxano por ejemplo paclitaxel, partículas unidas a proteína paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán hcl;
- 20 - inhibidores de topoisomerasa II tales como derivados de epipodofilotoxinas o podofilotoxinas antitumorales por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- 25 - agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- derivados de antraciclina antitumorales por ejemplo daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
- moléculas que seleccionan como diana el receptor de IGF-1 por ejemplo picropodofilina;
- 30 - derivados de tetracarcina por ejemplo tetrocarcina A;
- glucocorticoides por ejemplo prednisona;
- anticuerpos por ejemplo trastuzumab (anticuerpo frente a HER2), rituximab (anticuerpo frente a CD20), gemtuzumab, gemtuzumab-ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 35 - antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos o inhibidores de 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 de bloqueo del metabolismo de ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo acután;
- 40 - inhibidores de ADN-metiltransferasa por ejemplo azacitidina o decitabina;
- antifolatos por ejemplo premetrexed disódico;
- antibióticos por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 45 - antimetabolitos por ejemplo clofarabina, aminopterina, arabinósido o metotrexato de citosina, 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, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;

- agentes de unión a tubulina por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasa (p. ej. inhibidores de EGFR (receptor de factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasa con múltiples dianas), inhibidores de mTOR) por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimús;
- 5 - inhibidores de farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;
- inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) por ejemplo butirato de sodio, suberoilánilida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostat, tricoestatina A, vorinostat;
- inhibidores de la ruta de ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, Velcade (MLN-341) o bortezomib;
- Yondelis;
- 10 - inhibidores de telomerasa por ejemplo telomestatina;
- inhibidores de metaloproteínasa de matriz por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes por ejemplo aldesleucina, denileucina-diftitox, interferón-alfa 2a, interferón-alfa 2b, peg-interferón-alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- 15 - retinoides por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido arsénico;
- asparaginasa;
- esteroides por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, (decanoato, fenpropionato de) nandrolona, dexametasona;
- 20 - agonistas o antagonistas de la hormona que libera gonadotropina por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3 por ejemplo ABT-199;
- 25 - inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos de factor estimulante de colonias por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (p. ej. darbepoyetina-alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoldronato, ácido zoldrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;
- un inhibidor de citocromo esteroideo P450-17- α -hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), p. ej. abiraterona, acetato de abiraterona.
- 30

El uno o más agentes medicinales diferentes y el compuesto según la presente invención pueden administrarse simultáneamente (p. ej. en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y manera que es suficiente para asegurar que se logra un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y orden de administración y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos preferidos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y compuesto de la presente invención que se está administrando, su vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el huésped particular que se está tratando. El método y orden de administración y las cantidades y régimen de dosificación óptimos pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en la presente.

- 40 La razón de peso del compuesto según la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos diferentes cuando se dan como una combinación pueden determinarse por el experto en la técnica. Dicha razón y la dosificación y frecuencia de administración exacta dependen del compuesto particular según la invención y el/los otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) usados, el estado particular que se está tratando, la gravedad del estado que se está tratando, la edad, peso, género, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que puede estar tomando el individuo, tal cual se conoce bien por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente
- 45

invención. Una razón de peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede oscilar entre 1/10 y 10/1, más particularmente entre 1/5 y 5/1, incluso más particularmente entre 1/3 y 3/1.

5 El compuesto de coordinación de platino se administra de manera ventajosa en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m², particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m² y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m² por transcurso de tratamiento.

10 El compuesto de taxano se administra de manera ventajosa en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m², particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m² y para docetaxel en de aproximadamente 75 a 150 mg/m² por transcurso de tratamiento.

El compuesto camptotecina se administra de manera ventajosa en una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m², particularmente para irinotecán en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para toptotecán en de aproximadamente 1 a 2 mg/m² por transcurso de tratamiento.

15 El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m², particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para tenipósido en de aproximadamente 50 a 250 mg/m² por transcurso de tratamiento.

20 El alcaloide de la vinca antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m², y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por transcurso de tratamiento.

25 El derivado de nucleósido antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m², particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500mg/m², para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para capecitabina en de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por transcurso de tratamiento.

30 Los agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran de manera ventajosa en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 120 a 200 mg/m², particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para clorambucilo en una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por transcurso de tratamiento.

35 El derivado de antraciclina antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para daunorubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45mg/m², y para idarubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por transcurso de tratamiento.

40 El agente anti-estrógeno se administra de manera ventajosa en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg a diario dependiendo del agente y el estado particulares que se está tratando. Tamoxifeno se administra de manera ventajosa por vía oral en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra de manera ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra de manera ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra de manera ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. Raloxifeno se administra de manera ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. Exemestano se administra de manera ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

50 Los anticuerpos se administran de manera ventajosa en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal o como conocido en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra de manera ventajosa en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m² por transcurso de tratamiento.

Estas dosificaciones pueden administrarse por ejemplo una vez, dos veces o más por transcurso de tratamiento, que puede repetirse por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

55 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes ejemplos. A menos que se observe lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

- 5 A continuación en la presente, los términos: 'ACN' significa acetonitrilo, 'AcOH' significa ácido acético, 'AcCl' significa cloruro de acetilo, 'Ar' significa argón, 'BINAP' significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 'BOC' o 'Boc' significa terc-butiloxycarbonilo, 'Boc₂O' significa dicarbonato de di-terc-butilo, 'celite[®]' significa tierra de diatomeas, 'DCM' significa diclorometano, 'DIEA' o 'DIPEA' significa diisopropiletilamina, 'DiPE' significa diisopropil éter, 'h' significa hora(s), 'min' significa minuto(s), 'DMAP' significa dimetilaminopiridina, 'DMF' significa dimetilformamida, 'Et₂O' significa dietil éter, 'EtOAc' o 'AcOEt' significa acetato de etilo, 'HPLC' significa cromatografía de líquidos de alta resolución, 'IPrNH₂' significa isopropilamina, 'iPrOH' significa alcohol isopropílico, 'KHMDS' significa bis(trimetilsilil)amida de potasio, 'HATU' significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo, 'CL/EM' significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, 'LiHMDS' significa bis(trimetilsilil)amida de litio, 'Me' significa metilo, 'Me-THF' significa 2-metil-tetrahidrofurano, 'MeOH' significa metanol, 'NBS' significa N-bromosuccinimida, 'NCS' significa N-clorosuccinimida, 'RMN' significa resonancia magnética nuclear, 'Pd/10% de C' significa paladio con carga de carbono del 10%, 'Pd(OAc)₂' significa acetato de paladio (II), 'Pd(PPh₃)₂Cl₂' significa cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) 'Pd(PPh₃)₄' significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), 'Pd(dppf)Cl₂' o 'PdCl₂dppf' significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), 'Pd(t-Bu₃P)₂' significa bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0), 'ta' significa temperatura ambiente, 'SFC' significa cromatografía de fluidos supercríticos, 'ee' significa exceso enantiomérico, 'TBAF' significa fluoruro de tetrabutilamonio, 'tBDMS', 'TBDMS' o 'SMDBT' significa terc-butildimetilsililo, 'TEA' o 'Et₃N' significa trietilamina, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'VC' significa volúmenes de columna, 'cuant.' significa cuantitativo, 'o/n' significa durante la noche, 'eq.' o 'equiv.' significa equivalente(s), 'Psi' significa libras por pulgada cuadrada (presión), 'P.F.', 'PF' o 'p.f.' significa punto de fusión, 'RO' significa rotación óptica, 'DSC' significa calorimetría diferencial de barrido.
- 10
- 15
- 20
- 25 Cuando un estereocentro se indica con 'RS' esto significa que se obtuvo una mezcla racémica. Los compuestos como el compuesto 39 y el compuesto 124 que tienen dos estereocentros indicados con 'RS' se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros.

Se conoce bien por un experto en la técnica que los grupos protectores tales como TBDMS pueden eliminarse de manera rutinaria con TBAF en una variedad de disolventes tales como por ejemplo THF. De manera similar, las condiciones para la eliminación de grupos protectores BOC se conocen bien por un experto en la técnica, incluyendo frecuentemente por ejemplo TFA en un disolvente tal como por ejemplo DCM o HCl en un disolvente tal como por ejemplo dioxano.

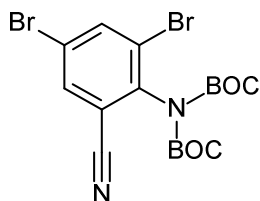
30

El experto reconocerá que en algunos casos en los que se obtuvo una fase orgánica al final de un protocolo experimental, era necesario secar la fase orgánica con un agente de secado típico tal como por ejemplo MgSO₄, o mediante destilación azeotrópica, y evaporar el disolvente antes de usar el producto como material de partida en la siguiente etapa de reacción.

35

A. Preparación de los intermedios

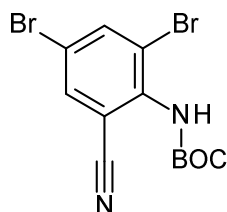
Ejemplo A1



40 Preparación del intermedio 1:

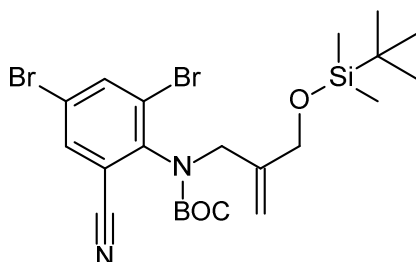
A una disolución de 2,4-dibromo-6-cianoanilina (200.00 g, 724.82 mmol) y DMAP (17.71 g, 144.96 mmol) en DCM (3 L), se le añadió Boc₂O (474.58 g, 2.17 mol) y se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 4 h. Se lavó la mezcla en bruto sucesivamente con NaHCO₃ saturado (2 x 1 L) y salmuera (2 x 1 L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 323 g del intermedio 1 (rendimiento del 56%, sólido amarillo, pureza de 86% evaluada mediante CL/EM). Se usó el producto en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

45



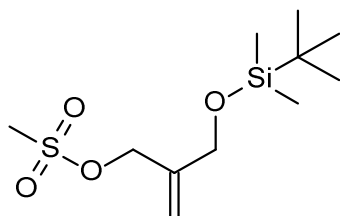
Preparación del intermedio 2:

Se agitó una mezcla de intermedio 1 (620.00 g, 1.30 mol) y K_2CO_3 (539.02 g, 3.90 mol) en MeOH (6 L) a 65 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C se filtró y se concentró a vacío. Entonces, se disolvió el residuo en EtOAc (4 L) y se lavó la fase orgánica con salmuera (2 L), se secó sobre $MgSO_4$, y se filtró. Se evaporó el filtrado a vacío hasta 1/8 de disolvente, se filtró para recoger el sólido y se secó a presión reducida para dar 300 g del intermedio 2 (rendimiento del 60%, sólido amarillo). Se usó el producto en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



Preparación del intermedio 3:

Se disolvieron intermedio 2 (100.00 g, 265.93 mmol), 2-(((*tert*-butil-dimetil-silanil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol (80.72 g, 398.90 mmol) y tributilfosfano (107.61 g, 531.86 mmol) en THF (2 L) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (147.61 g, 585.05 mmol) en THF (50 mL) bajo N_2 y se agitó a 0 °C durante 1 h, después a 25 °C durante 12 h. Se trituró la mezcla resultante con éter de petróleo (3 L), se filtró y se concentró a vacío. Entonces, se disolvió el residuo en EtOAc (6 L), se lavó sucesivamente con agua (2 x 2 L) y salmuera (2 x 2 L), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se llevaron a cabo tres reacciones (cada una de 100 g) en paralelo. Se purificaron los residuos resultantes mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 , fase móvil: éter de petróleo/EtOAc, 10:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 350 g del intermedio 3 (rendimiento del 78%, aceite amarillo).



Preparación del intermedio 3a:

Se añadió trietilamina (196.3 mL; 1.408 mol) a una disolución de 2-(((*tert*-butil-dimetil-silanil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol (114 g, 563.3 mmol) en DCM (1 L) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (56.0 mL; 704.2 mmol) a la mezcla y se agitó esta mezcla durante 2 h a 0 °C. Se extinguió la reacción con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con DCM (500 ml²). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía con gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo desde 0/100 hasta 5/1) para dar 50 g (32%; aceite amarillo claro) del intermedio 3a.

Preparación alternativa del intermedio 3a:

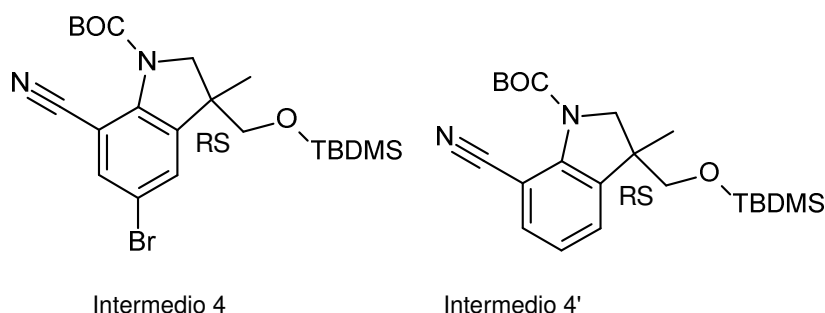
Se añadió gota a gota una disolución de 1,3-hidroxi-2-metilenopropano (100 g) en THF seco (200 mL) a 0 °C a una suspensión de hidruro de sodio (0.95 eq.) en THF seco (600 mL). Después de 30 min, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0.95 eq.) en THF seco (200 mL) a la mezcla. Después de aproximadamente 18 horas a 0-5 °C la reacción se completó mediante GC y se añadió lentamente agua (500 mL) manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. Después de la separación de fases, se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (500 mL) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (500 mL). Se concentró la fase orgánica hasta un residuo que se secó por azeotropo mediante la co-evaporación con THF proporcionando 252.7 g del diol protegido con mono-TBDMS en bruto. Se disolvió una parte del diol protegido con mono-TBDMS en bruto (152.4 g) en diclorometano seco (610 mL) y se añadió trietilamina (1.4 eq.). Entonces se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min y se añadió anhídrido metanosulfónico (1.2 eq.) como disolución en diclorometano (950 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h a entre -5 y 5 °C. Se añadió una alícuota adicional de anhídrido metanosulfónico (0.1 eq.) y trietilamina

(0.2 eq.) y, después de 1 hora adicional, se añadió agua (500 mL). Después de la separación de fases, se lavó la fase orgánica dos veces con agua (500 mL) y se concentró hasta un residuo, que se rediluyó con THF y se concentró parcialmente para obtener una disolución de intermedio 3a (311.1 g, 57% en peso del intermedio 3a en la disolución).

Preparación alternativa del intermedio 3:

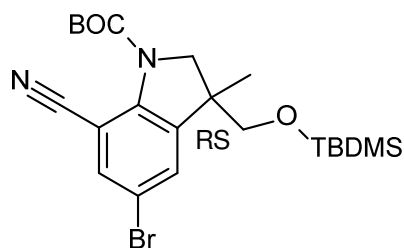
- 5 Se disolvió intermedio 2 (140 g; 372.3 mmol) en acetonitrilo (1.3 L). Se añadieron intermedio 3a (104.4 g; 372.3 mmol), carbonato de potasio (128.6 g; 930.7 mmol), y yoduro de sodio (5.58 g; 37.2 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h, se enfrió y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (1 L x2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (1 L), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar un producto en bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía con gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 hasta 40/1) para dar 180g (86%; aceite transparente) del intermedio 3.

Preparación del intermedio 4 y el intermedio 4':

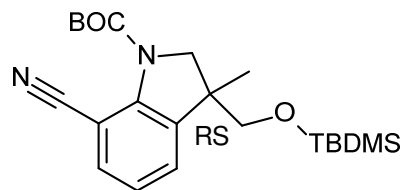


- 15 Se desgasificó una suspensión de intermedio 3 (120.00 g, 214.14 mmol), acetato de sodio (45.67 g, 556.76 mmol), formiato de sodio (37.86 g, 556.76 mmol), Pd(OAc)₂ (4.81 g, 21.41 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (44.35 g, 267.67 mmol) en DMF (1.26 L) a vacío, se purgó con Ar tres veces, y se agitó a 85 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla resultante a través de un lecho de Celite® y se lavó el sólido con DCM (2 L). Se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (4 L), se lavó sucesivamente con agua (2 x 2 L) y salmuera (2 x 2 L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Entonces, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, fase móvil: éter de petróleo/EtOAc, 15:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar una mezcla de intermedios 5 y 5'. Se llevaron a cabo tres reacciones (cada una sobre 100-120 g del intermedio 3) en paralelo que dieron en total 160 g de una mezcla de intermedios 4 y 4' que contiene el 38% del intermedio 4 (evaluado mediante CL/EM).

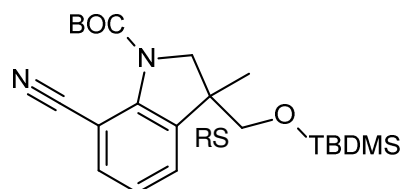
Preparación alternativa del intermedio 4:



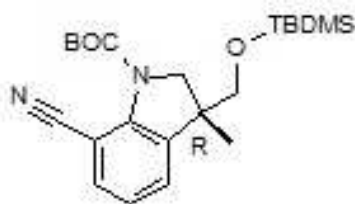
- 25 A una mezcla de intermedios 4 y 4' en CH₃CN (1.60 L), se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (212.20 g, 1.19 mol) y se agitó a 40 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (2 L), se lavó sucesivamente con NaHCO₃ (2 x 1 L) y salmuera (2 x 1 L), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, fase móvil: éter de petróleo/EtOAc, 50:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 110.00 g del intermedio 4 (rendimiento del 56%, aceite amarillo, 97% de pureza evaluado mediante CL/EM).

Preparación alternativa A del intermedio 4'

- 5 A una disolución de intermedio 3 (295.00 g, 473.70 mmol), se le añadió acetato de sodio (101.05 g, 1.23 mol), formiato de sodio dihidratado (128.15 g, 1.23 mol) y complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (19.34 g, 23.70 mmol) en DMF (2 L), cloruro de *tetra-N*-butilamonio (164.60 g, 592.20 mmol) bajo N₂ a ta. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 60 °C, después, se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó el sólido con DCM (400 mL). Se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (4 L) y se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (2 L) y salmuera (2 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto como aceite negro. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, fase móvil: éter de petróleo/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 10:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 155 g del intermedio 4 (rendimiento del 70%, aceite amarillo).

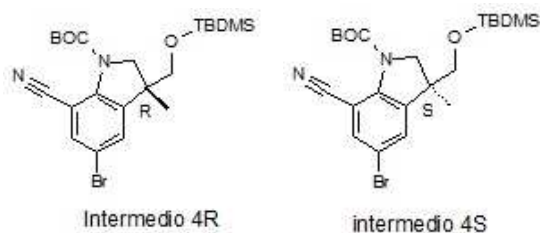
Preparación alternativa B del intermedio 4'

- 15 Se disolvió el intermedio 550 (50.0 g) en DMF (250 mL). Se añadieron formiato de sodio deshidratado (2.6 eq.), acetato de sodio (2.6 eq.), cloruro de tetraetilamonio (1.25 eq.) y acetato de paladio (0.05 eq.). Se desgasificó la mezcla con nitrógeno (3 veces) y entonces se calentó a 45-50 °C hasta la conversión completa (normalmente 24 horas monitorizado mediante HPLC). Entonces se añadió agua (350 mL) seguido por heptano (350 mL). Se filtró la mezcla y, después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con heptano (350 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (250 mL) y entonces se filtraron sobre un lecho de tierra de diatomeas (25 g; tierra de diatomeas). Se concentró el filtrado hasta 100-150 mL, se enfrió hasta de -10 a -5 °C durante 2 horas y se filtró para proporcionar 37.6 g del intermedio 4'. Podría recuperarse una cantidad adicional del intermedio 4' filtrando las aguas madres sobre un lecho de gel de sílice para eliminar impurezas, y enfriando posteriormente el filtrado hasta -10 °C para extraer mediante filtración una cantidad adicional del intermedio 4'.

25 Preparación del intermedio 4'R

Intermedio 4'R

Se obtuvo intermedio 4'R a partir de una separación por cromatografía quiral del intermedio 4' (columna CHIRALPAK IC 5 cm *25 cm; fase móvil: hexano/EtOH:80/20; velocidad de flujo: 60.0 mL/min; longitud de onda: UV 254 nm; temperatura: 35°C).

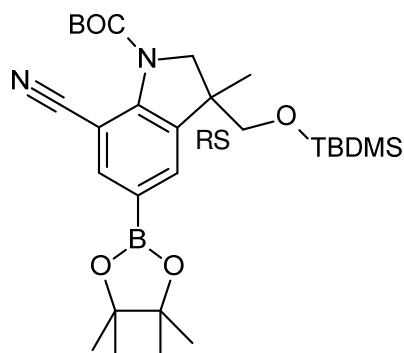
Preparación del intermedio 4R e intermedio 4S:

5 Se purificó el intermedio 4 (500 g) mediante separación quiral de fase normal (fase estacionaria: Daicel Chiralpak IC 2000 gramos 10 microhm, fase móvil: heptano/EtOH, isocrática: 80% de heptano, 20% de EtOH). Se mezclaron las fracciones que contienen los productos y se concentraron para proporcionar 266 g del intermedio 4R (rendimiento del 53%, ee > 98 %) y 225 g del intermedio 4S (rendimiento del 45%, ee > 98 %).

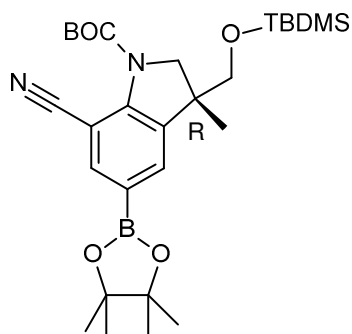
10 De manera alternativa, se purificó intermedio 4 (10 g) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 85% de CO₂, iPrOH al 15%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad dando 4.3 g del intermedio 4R (rendimiento del 43%, ee = 100%) y 4.5 g del intermedio 4S (rendimiento del 45%, ee = 100%).

Preparación alternativa del intermedio 4R:

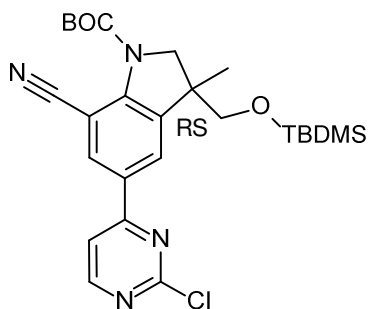
15 A una disolución de intermedio 4'R (10.0 g) en ACN (100 mL) se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0.75 eq.) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 24-28 horas, monitorizando la conversión mediante HPLC. Después de la conversión completa se añadió NaHCO₃ al 5% acuoso (250 mL) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Entonces se añadió tolueno (250 mL) y, después de 30 min agitando a temperatura ambiente, se permitió que la mezcla se asentase y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua (100 mL) y se usó directamente en la siguiente etapa (99.6% de conversión).

Ejemplo A2Preparación del intermedio 5:

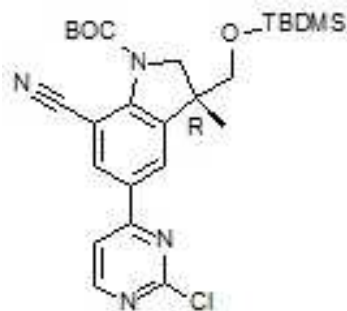
20
25 A una disolución de intermedio 4 (127.00 g, 234.70 mmol) en 1,4-dioxano (1.2 L), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (74.50 g, 293.40 mmol) y acetato de potasio (69.11 g, 704.24 mmol). Entonces, se añadió cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (8.59 g, 11.74 mmol) y se agitó durante 4 h a 85 °C bajo atmósfera de N₂. Se enfrió la mezcla, se repartió entre EtOAc (2 L) y agua (500 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite®. Se separaron las fases orgánicas y acuosas. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de DCM/EtOAc (90:10, 600 mL), se filtró a través de un tapón de gel de sílice ultrarrápido, se lavó con DCM/EtOAc (90:10, 3 L). Se evaporó el filtrado para dar 125 g del intermedio en bruto 5 (aceite marrón) que se empleó directamente en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio 5R:

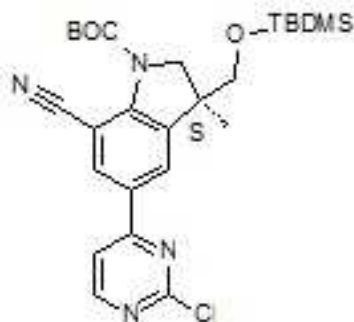
5 A una disolución de intermedio 4R (20.00 g, 41.50 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (13.20 g, 51.90 mmol) y acetato de potasio (12.20 g, 124.60 mmol). Entonces, se añadió
 10 complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (1.70 g, 2.08 mmol) y agitó durante 4 h a 85 °C bajo N₂. Se enfrió la mezcla, se repartió entre EtOAc (200 mL) y agua (100 mL), y se filtró a través de un lecho de Celite®. Se separaron las fases orgánicas y acuosas. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de DCM/EtOAc (90:10, 200 mL), se filtró a través de un tapón de gel de sílice ultrarrápido y se lavó con una mezcla de DCM/EtOAc (90:10, 1 L). Se evaporó el filtrado para dar 25 g del intermedio en bruto 5R (aceite marrón) que se empleó directamente en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio 6:

15 Se trató una disolución de intermedio 5 (160.00 g, 302.70 mmol) en 1,4-dioxano (1.2 L) con una disolución de NaHCO₃ (76.30 g, 908.10 mmol) en agua (400 mL). Entonces, se añadieron 2,4-dicloropirimidina (67.64 g, 545.06 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (17.50 g, 15.13 mmol) bajo N₂. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C bajo N₂. Se enfrió la mezcla, se repartió entre EtOAc (2 L) y agua (800 mL) y se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite®. Se separaron las fases orgánicas y acuosas. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (800 mL), y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (SiO₂, fase móvil: éter de petróleo/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 10:1). Se recogieron las fracciones
 20 deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 100 g del intermedio 6 (rendimiento del 71% en 2 etapas, sólido amarillo).

Preparación del intermedio 6R e intermedio 6S:

intermedio 6R

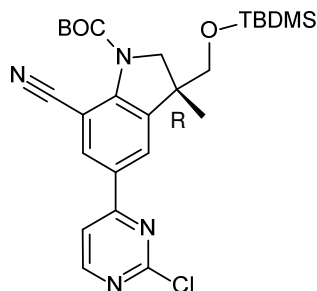


intermedio 6S

Se purificó intermedio 6 (52.00 g) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5 μ m 250 x 30 mm, fase móvil: 60% de CO₂, MeOH al 40%). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 25 g del intermedio 6R que contiene pequeñas impurezas (rendimiento del 48%) y 25.1 g del intermedio 6S (rendimiento del 48%).

- 5 Se purificaron adicionalmente varios lotes combinados del intermedio 6R (50.10 g en total) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IA 5 μ m 250 * 20 mm, fase móvil: 87.5% de CO₂, MeOH al 12.5%). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar 49.10 g del intermedio 6R.

Preparación alternativa del intermedio 6R:

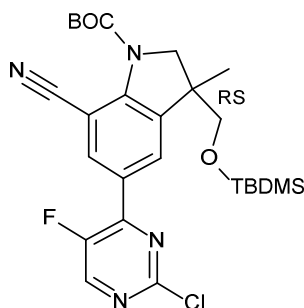


- 10 Se trató una disolución de intermedio 5R (25.00 g, 41.90 mmol) en 1,4-dioxano (1.2 L) con una disolución de NaHCO₃ (10.50 g, 125.72 mmol) en agua (80 mL). Entonces, se añadieron 2,4-dicloropirimidina (9.36 g, 62.86 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2.42 g, 2.09 mmol) bajo N₂. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C bajo N₂. Se enfrió la mezcla, se repartió entre EtOAc (300 mL) y agua (100 mL), y se filtró a través de un lecho de Celite®. Se lavó la fase orgánica con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se combinó el residuo resultante con 3
- 15 otros lotes que provenían de reacciones realizadas sobre 25 g del intermedio 5R. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (SiO₂, fase móvil: éter de petróleo/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 10:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 63 g del intermedio 6R (rendimiento del 70% a lo largo de 2 etapas, sólido amarillo).

Preparación alternativa del intermedio 6R:

- 20 A una disolución de intermedio 4R (50.0 g) en tolueno (400 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (1.3 eq.), acetato de potasio (3.0 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (0.05 eq.). Se desgasificó la mezcla 3 veces con nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 12-14 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de Celite que se lavó con tolueno (150 mL). Se lavó el filtrado con agua (250 mL) y entonces se filtró sobre un lecho de sílice (10 g) para proporcionar una disolución de tolueno que contiene 49 g del intermedio 5R. A esta disolución se le
- 25 añadió 2,4-dicloropirimidina (1.5 eq.), NaHCO₃ (3.0 eq.), agua (25 mL) y Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq.). Después de la desgasificación de tres veces con nitrógeno, se agitó la mezcla a 90 °C monitorizando la conversión mediante HPLC. Después de la conversión completa (24-48 horas), se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho de Celite y se lavó con agua (250 mL). A la fase orgánica se le añadió resina eliminadora de sílice-tiol (10 g) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se cambió
- 30 completamente el disolvente a isopropanol mediante destilación repetida hasta que quedaba aproximadamente 100 mL de disolución de isopropanol. Se calentó la disolución hasta 50°C y se añadieron 250 mL de metanol. Después de la agitación a 50 °C durante 4 horas, se enfrió la mezcla hasta 0°C en 4 h, se mantuvo a la misma temperatura durante 16 horas y se filtró finalmente para obtener 26 g del intermedio 6R.

Preparación del intermedio 6a:

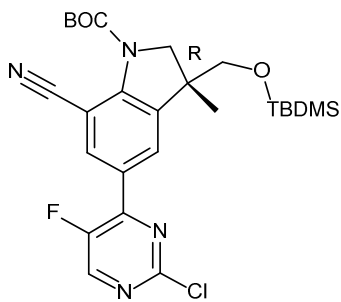


- 35 A una disolución de intermedio 5 (3.89 g, 4.92 mmol), se le añadió 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (1.07 g, 6.40 mmol) y Cs₂CO₃ (4.81 g, 14.80 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua destilada (2.5 mL), Pd(PPh₃)₄ (0.28 g, 0.25 mmol) y se

calentó la mezcla de reacción durante la noche a 95 °C. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (240 g, 15-40 μm, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 1:0 hasta 0:1). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.92 g del intermedio 6a (rendimiento del 73%).

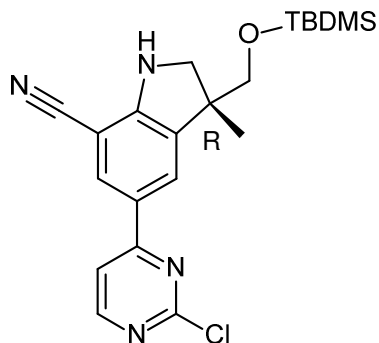
5

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un inicio análogo a partir de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 6aR	 <p>A partir del intermedio 5R y 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina</p>	1820	83

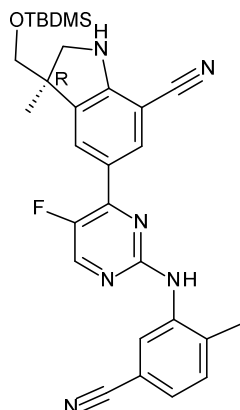
Ejemplo A3

10 Preparación del intermedio 7R:

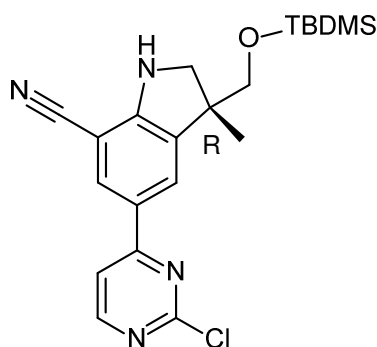


En un matraz de fondo redondo de tres bocas, se añadió SiO₂ (35-70 μm) (200 g) a una disolución de intermedio 6R (45.00 g, 87.36 mmol) en tolueno (640 mL) a ta. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción (temperatura del baño 125 °C) durante 6 h con agitación mecánica. Entonces, se extrajo mediante filtración SiO₂ (35-70 μm), se lavó sucesivamente con THF y EtOAc, y se evaporó el filtrado hasta sequedad para dar 37.2 g del intermedio en bruto 7R que se empleó directamente en las siguientes etapas.

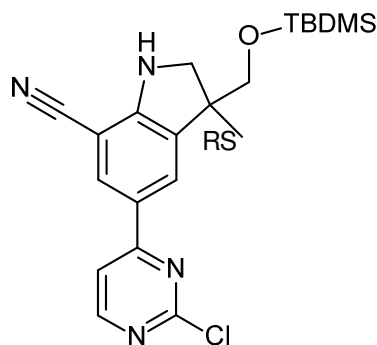
15

Preparación del intermedio 392:

Se preparó intermedio 392 usando un protocolo de reacción análogo tal como el procedimiento descrito anteriormente para obtener intermedio 7R, pero partiendo del intermedio 391 (310 mg; 98%).

5 Preparación alternativa del intermedio 7R:

Se añadió TFA (135 mL, 1.76 mol) gota a gota a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (a lo largo de 50 min) a una disolución de intermedio 6R (20.00 g, 38.82 mmol) en DCM (550 mL). Se agitó la mezcla de reacción por debajo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min más, entonces se vertió en una mezcla de hielo triturado y una disolución acuosa saturada de K_2CO_3 . Después de la extracción con DCM (dos veces), se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución acuosa de K_2CO_3 , se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo (17.40 g) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g, fase móvil: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{DCM}$, gradiente de desde el 0% de NH_4OH , el 0% de MeOH , el 100% de DCM hasta el 0.2% de NH_4OH , el 2% de MeOH , el 98% de DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 12.1 g del intermedio 7R (rendimiento del 75%).

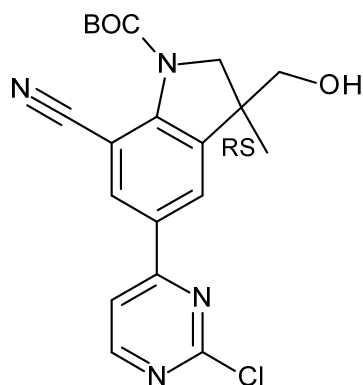
15 Preparación del intermedio 7:

A una disolución de intermedio 6 (1.50 g, 2.91 mmol) en DCM (30 mL), se le añadió TFA (7 mL, 91.50 mmol) a $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, después a ta durante 1 h. Se vertió el producto en bruto en una mezcla de hielo triturado y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de la extracción con DCM (dos veces), se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron

a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 μ m, fase móvil: NH₄OH/MeOH/DCM, gradiente de desde el 0% de NH₄OH, el 0% de MeOH, el 100% de DCM hasta el 0.1% de NH₄OH, el 2% de MeOH, el 98% de DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 524 mg del intermedio 7 (rendimiento del 65%).

5 Ejemplo A4

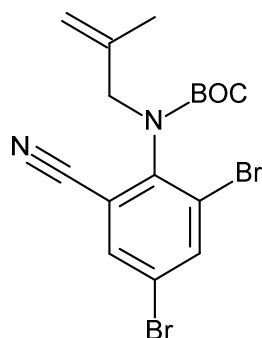
Preparación del intermedio 150:



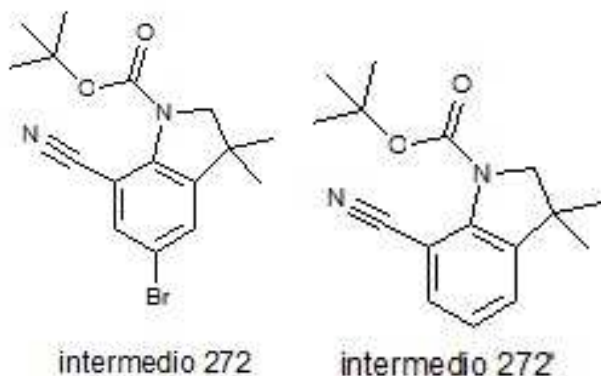
10 Se trató una disolución de intermedio 6 (500.00 mg, 0.97 mmol) en THF (5.71 mL, 70.21 mmol) con TBAF (1 M en THF) (1.16 mL, 1.16 mmol) y se agitó a ta durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a vacío. Se purificó el residuo (483 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 μ m, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de desde el 100% de DCM hasta el 98% DCM, 2% de MeOH, 0.2% de NH₄OH). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 358 mg del intermedio 150 (rendimiento del 92%).

Ejemplo A5

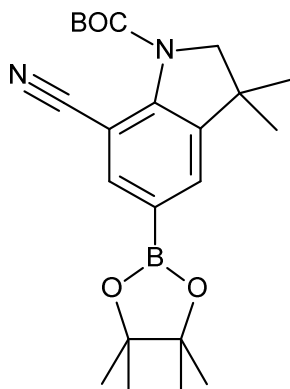
15 Preparación del intermedio 271:



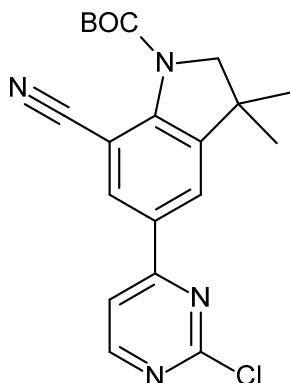
20 Se enfrió una disolución de intermedio 2 (10.00 g, 26.59 mmol) y 2-metil-2-propen-1-ol (4.50 mL, 53.69 mmol) en Me-THF (200 mL) con EtOH/baño de hielo bajo N₂ hasta una temperatura interna de -5 °C. Se añadió tri-n-butilfosfina (13.30 mL, 53.19 mmol). Entonces se añadió una disolución de 1,1'-(azodicarbonil)piperidina (14.80 g, 58.62 mmol) en Me-THF (120 mL) gota a gota a lo largo de 25 min. Se agitó la disolución durante 5 min más a esta temperatura, después se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la disolución a ta durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo (20 g) con heptano y se eliminó el material insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado hasta 20 mL y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 88:12). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 10.80 g del intermedio 271 (rendimiento del 94%).

Preparación del intermedio 272 e intermedio 272':

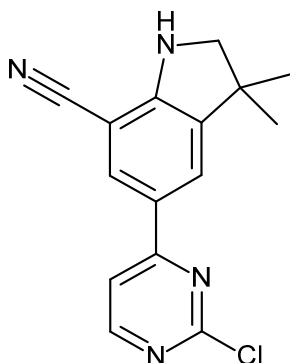
5 Se desgasificó una mezcla de intermedio 271 (10.80 g, 25.11 mmol), acetato de sodio (5.35 g, 65.28 mmol), formiato de sodio (4.44 g, 65.28 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (5.20 g, 31.38 mmol) en DMF (100 mL) mediante sonicación durante 10 min bajo una corriente de Ar. Se añadió Pd(OAc)₂ (563.00 mg, 2.51 mmol) y entonces se agitó la suspensión naranja resultante a 85 °C (temperatura de bloque) durante 4 h. Se diluyó el residuo con EtOAc y agua, después se filtró a través de un tapón de Celite®. Se decantó la fase orgánica, se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo (8.3 g, mezcla de intermedios 272 y 272') en CH₃CN (230 mL) y se añadió NBS (4.47 g, 25.11 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 55 °C (temperatura de bloque) durante 18 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se recogió el residuo con heptano/DCM. Se extrajo el precipitado mediante filtración (1 g de derivado) y se purificó el filtrado (10 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g, inyección en DCM, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 80:20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 4 g del intermedio 272 (rendimiento del 45%).

15 Preparación del intermedio 273:

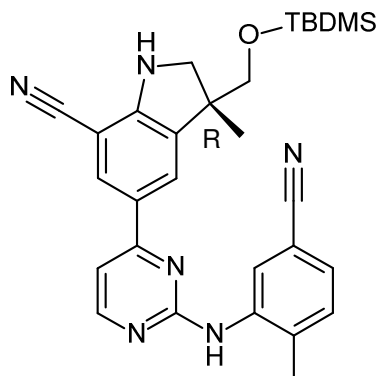
20 Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano (243.00 mg, 0.30 mmol) a una disolución de intermedio 272 (2.09 g, 5.95 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.90 g, 7.44 mmol) y acetato de potasio (1.75 g, 17.85 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) y se calentó la mezcla de reacción durante 18 h a 85 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®. Se lavó el filtrado con agua, y se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo de DiPE y se filtró el precipitado y se secó para dar 1.85 g del intermedio 273 (rendimiento del 78%).

Preparación del intermedio 274:

5 Se calentó una suspensión desgasificada de intermedio 273 (1.12 g, 2.81 mmol), 2,4-dicloropiridina (502.00 mg, 3.37 mmol), Pd(PPh₃)₄ (162.00 mg, 0.14 mmol) y una disolución de Na₂CO₃ 2 M (4.20 mL, 8.14 mmol) en 1,4-dioxano (24 mL) hasta 85 °C durante 18 h. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (2 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 70:30 hasta 50:50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 933 mg del intermedio 274 (rendimiento del 86%, 85% de pureza basándose en CL/EM).

10 Preparación del intermedio 361:

15 Se añadió TFA (6 mL) gota a gota a 5 °C a una disolución de intermedio 274 (3.00 g, 7.79 mmol) en DCM (60 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 5 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre una mezcla de hielo y K₂CO₃ acuoso al 10%. Se filtró el material insoluble, se lavó con agua después Et₂O y se secó para dar 1.93 g del intermedio 361 (rendimiento del 87%). P.F. = 207 °C (K).

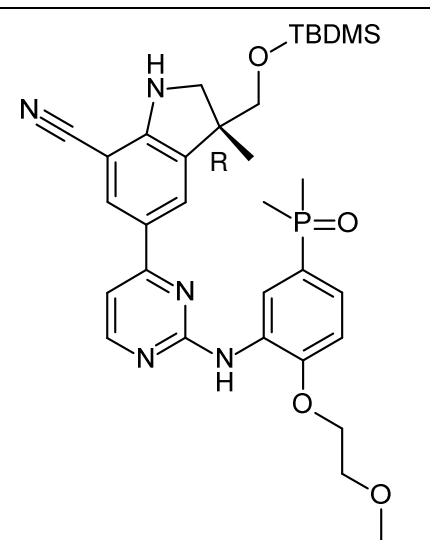
Ejemplo A6Preparación del intermedio 8R:

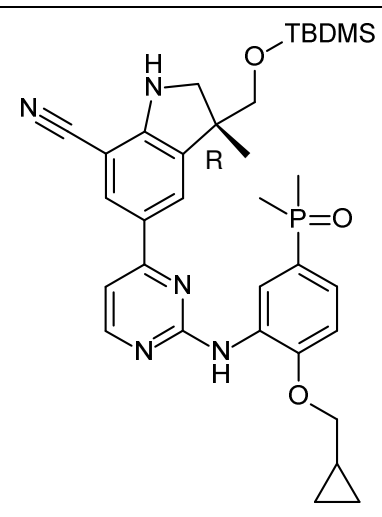
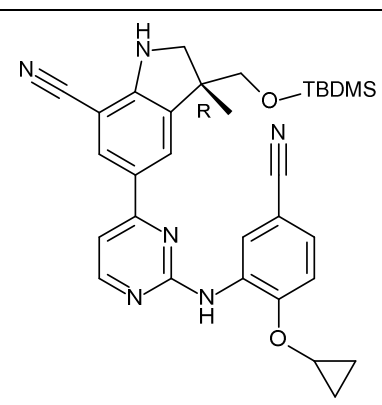
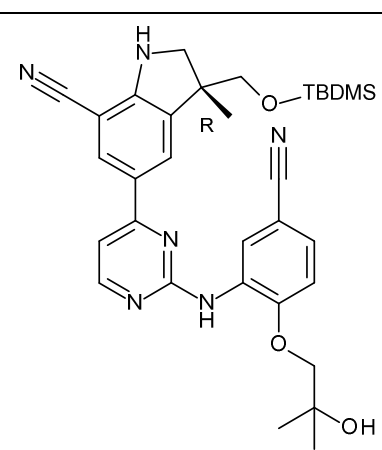
Método A: En un vaso sellado, se purgó una disolución de intermedio 7R (14.75 g, 35.54 mmol) en 1,4-dioxano (285 mL) con N₂. Se añadieron sucesivamente 3-amino-4-metilbenzonitrilo (7 g, 53.312 mmol) y Cs₂CO₃ (23.16 g, 71.083 mmol) y se desgasificó la suspensión después de cada adición. Entonces, se añadieron Pd(OAc)₂ (798.00 mg, 3.55 mmol) y BINAP (2.21 g, 3.55 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción con N₂ y se agitó a 120 °C (baño precalentado) durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se concentró a vacío. Se purificó el residuo (30 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 400 g, fase móvil: DCM/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 85:15 (12 x 200 mL)). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 14.3 g del intermedio 8R (rendimiento del 79% contaminado por el 7% de 3-amino-4-metilbenzonitrilo según se evaluó mediante ¹HRMN). Se suspendió este sólido en Et₂O/CH₃CN y se sonicó la mezcla a ta durante 15 min. Se filtró el precipitado, se lavó con CH₃CN y se secó para dar 8.6 g del intermedio 8R (rendimiento del 47%). Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g, fase móvil: DCM/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 90:10). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron hasta sequedad. Se suspendió el sólido resultante en Et₂O/CH₃CN y la mezcla se sonicó a ta durante 15 min. Se filtró el precipitado, se lavó con CH₃CN y se secó para dar 2.6 g adicionales del intermedio 8R (rendimiento del 14%). El rendimiento global de esta reacción era del 62% (11.2 g).

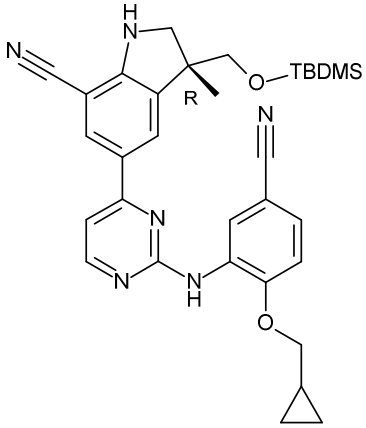
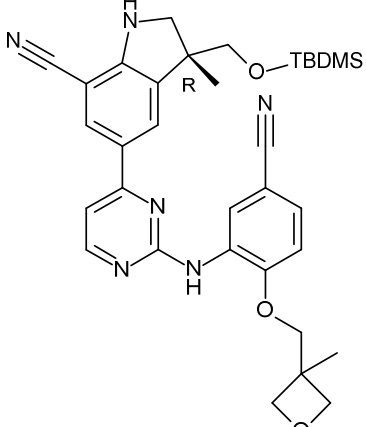
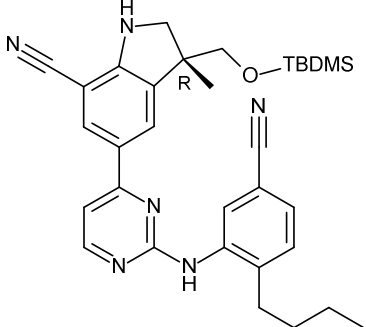
Método B:

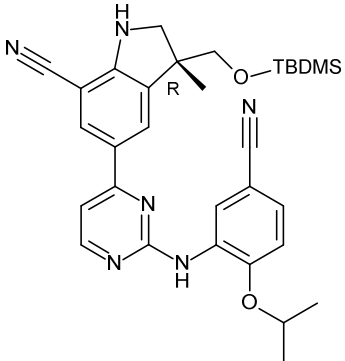
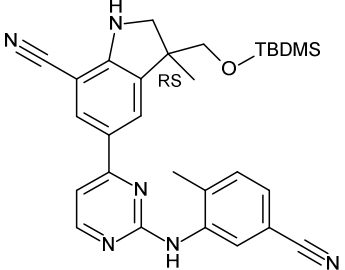
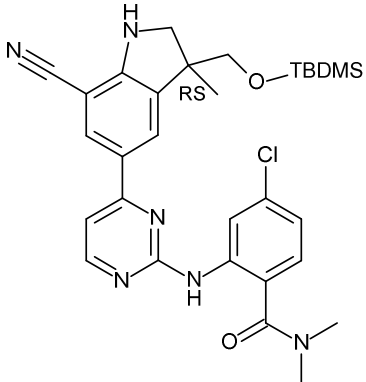
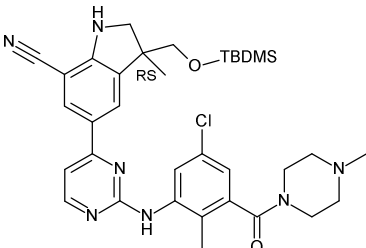
Se añadió SiO₂ (35-70 μm) (25 g) a una disolución de intermedio 9R (6.10 g, 10.00 mmol) en tolueno (75 mL) a ta. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción (temperatura del baño 125°C) durante 6 h con agitación vigorosa. Entonces, se extrajo SiO₂ 35-70 μm mediante filtración, se lavó sucesivamente con THF y EtOAc y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se recogió el residuo con Et₂O y se filtró el precipitado y secó para dar 4.34 g del intermedio 8R (rendimiento del 85%).

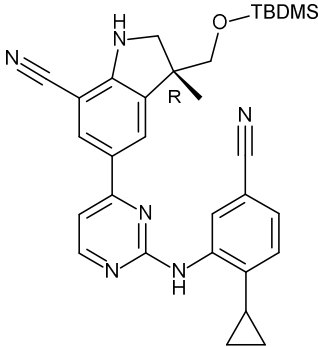
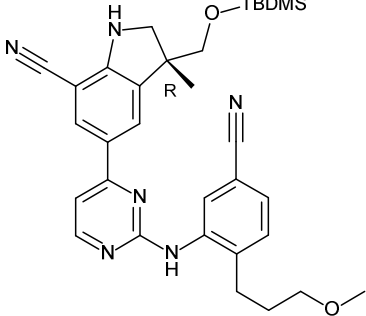
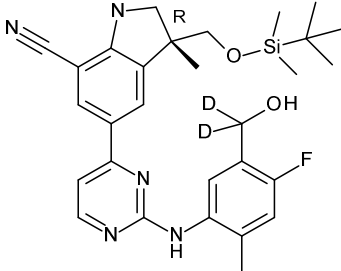
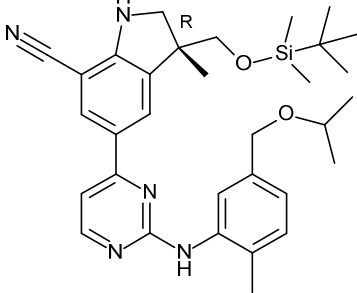
Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo tal como se describe en el método A partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes del método inicial se indican en la columna 'método'.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 20	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 24</p>	247 (82% de pureza basándose en CL/EM)	33	A

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 21	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 27</p>	325	44	A
Intermedio 42	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 41</p>	618 <i>aceite naranja</i>	32	A
Intermedio 49	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 48</p>	292 (96% de pureza basándose en CL/EM)	30 de 37	A

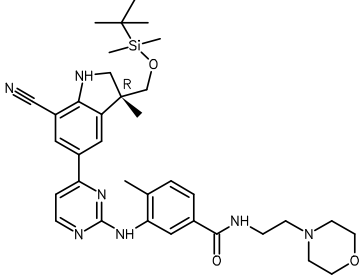
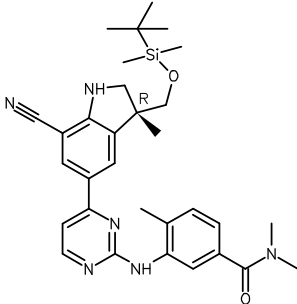
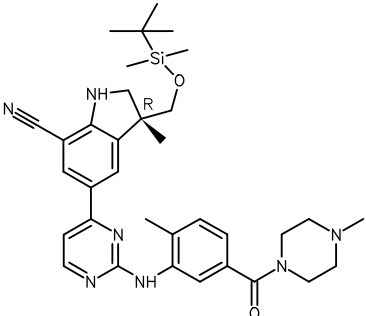
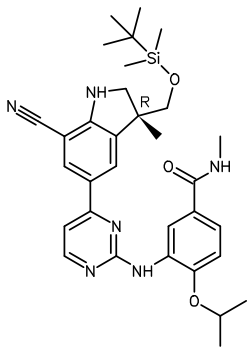
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 52	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 51</p>	843 (80% de pureza basándose en CL/EM) <i>aceite naranja</i>	93	A
Intermedio 55	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 54</p>	1293 (94% de pureza basándose en CL/EM) <i>polvo amarillo</i>	Cuant.	A
Intermedio 57	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 56</p>	344 (98% de pureza basándose en CL/EM)	63	A

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 60	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 59</p>	1010 (73% de pureza basándose en CL/EM) sólido naranja	-	A
Intermedio 104	 <p>A partir del intermedio 7 y 3-amino-4-metilbenzonitrilo</p>	261 sólido amarillo	47	A con T = 95 °C
Intermedio 195	 <p>A partir del intermedio 7 y 2-amino-4-cloro-N,N-dimetilbenzamida</p>	275 (94% de pureza basándose en CL/EM)	66	A con T = 90 °C
Intermedio 199	 <p>A partir del intermedio 7 e intermedio 198</p>	270 (80% de pureza basándose en CL/EM)	74	A con T = 90 °C

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 246	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 245</p>	423	65	A
Intermedio 256	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 255</p>	1190 (94% de pureza basándose en CL/EM)	87	A
Intermedio 394	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 393</p>	3100	55	A
Intermedio 398	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 397</p>	220	52	A Con T = 80°C

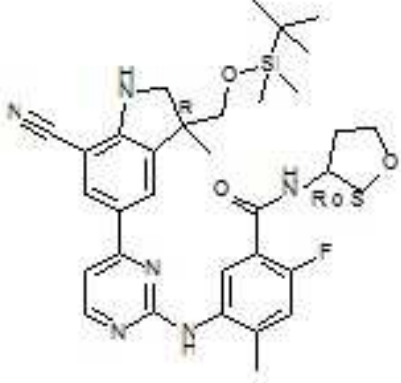
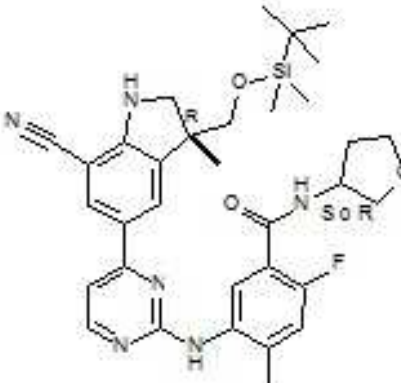
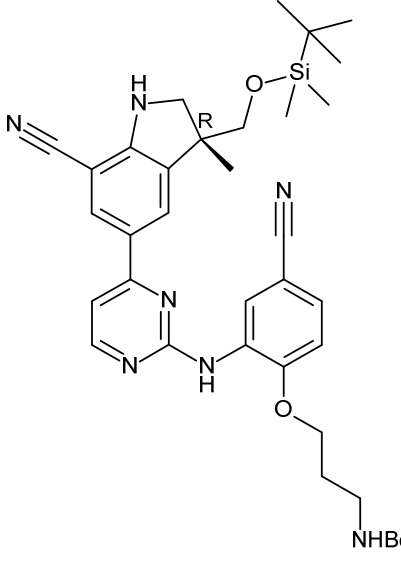
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 404	<p>A partir del intermedio 7R e intermedio 403</p>	167	31	A Con T = 80°C
Intermedio 407	<p>A partir del intermedio 7R e intermedio 406</p>	190	26%	A Con T = 80°C
Intermedio 412	<p>A partir del intermedio 7R y 3-amino-4-(hidroximetil)benzimidazole</p>	185	36	A
Intermedio 433	<p>A partir del intermedio 432 e intermedio 7R</p>	81	13	A

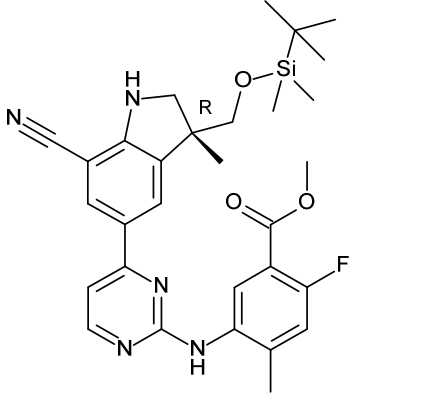
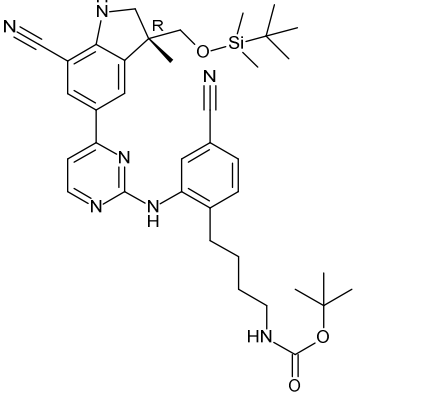
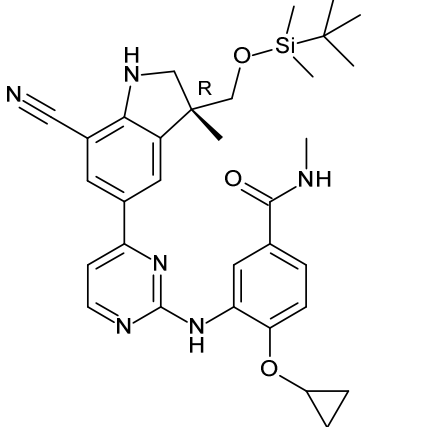
ES 2 775 449 T3

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 435	 <p>A partir del intermedio 434 e intermedio 7R</p>	192	75	A
Intermedio 437	 <p>A partir del intermedio 436 e intermedio 7R</p>	362	57	A
Intermedio 439	 <p>A partir del intermedio 438 e intermedio 7R</p>	467 (70% de pureza basándose en CL/EM)	67	A
Intermedio 440	 <p>De 3-amino-4-isopropoxi-N-metilbenzamida e intermedio 7R</p>	597)	89	A

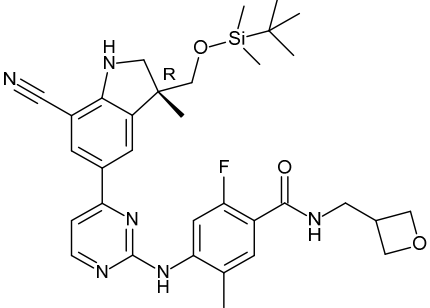
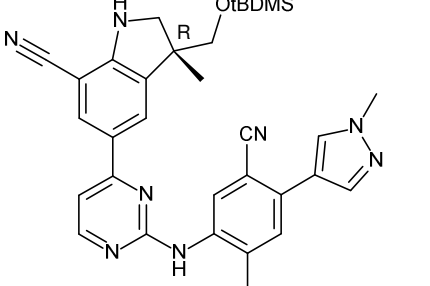
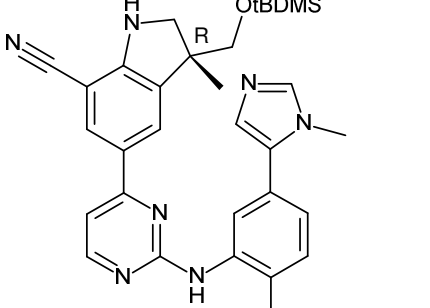
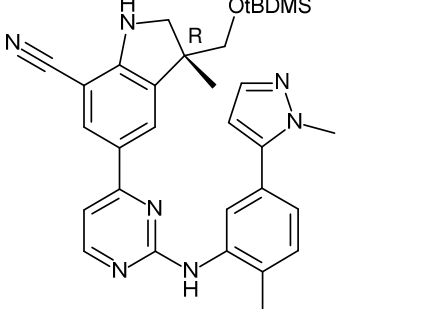
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 442	<p>A partir del intermedio 441 e intermedio 7R</p>	366 (81% de pureza basándose en CL/EM)	52	A
Intermedio 444	<p>A partir del intermedio 443 e intermedio 7R</p>	423 (100% de pureza basándose en CL/EM)	80	A
Intermedio 448	<p>A partir del intermedio 447 e intermedio 7R</p>	180	30	A
Intermedio 449	<p>A partir del intermedio 447 e intermedio 7R</p>	377 (100% de pureza basándose en CL/EM)	54	A

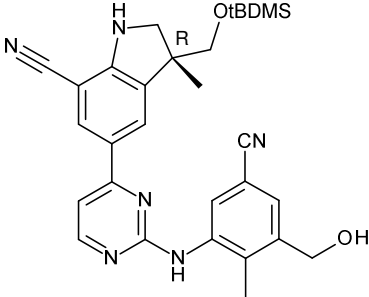
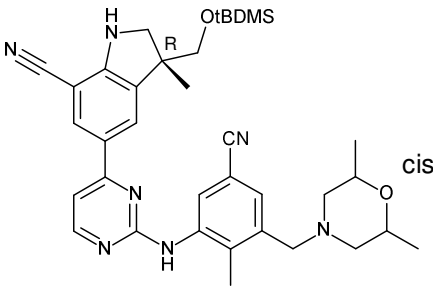
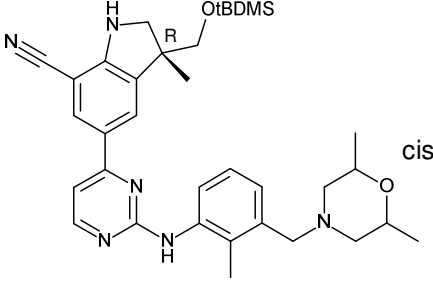
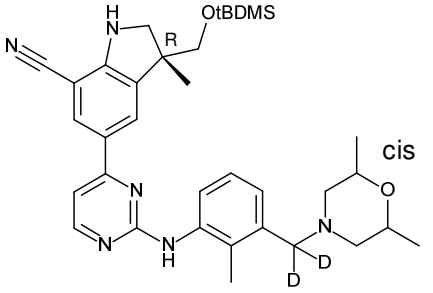
ES 2 775 449 T3

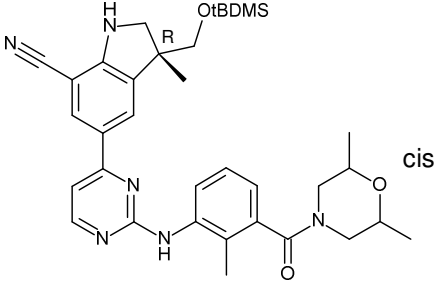
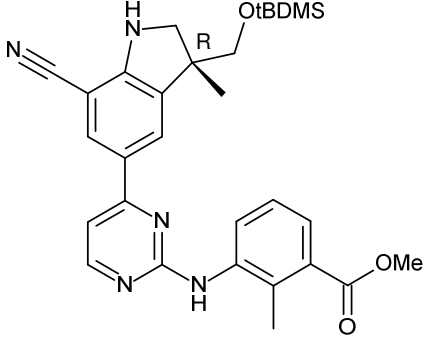
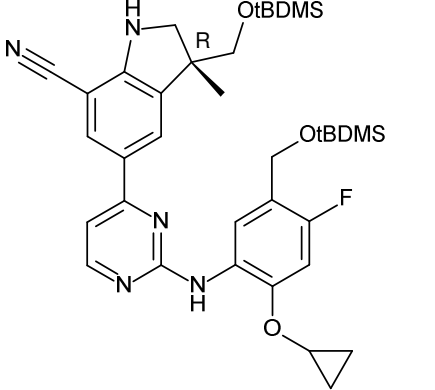
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
	A partir del intermedio 447 e intermedio 7R			
Intermedio 453	 <p>A partir del intermedio 452 e intermedio 7R</p>	124	19	A
Intermedio 454	 <p>A partir del intermedio 452 e intermedio 7R.</p>	315	47	A
Intermedio 482	 <p>A partir del intermedio 481 e intermedio 7R.</p>	690 (66% de pureza basándose en CL/EM)	86	A

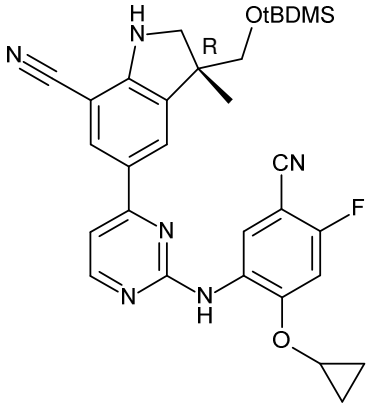
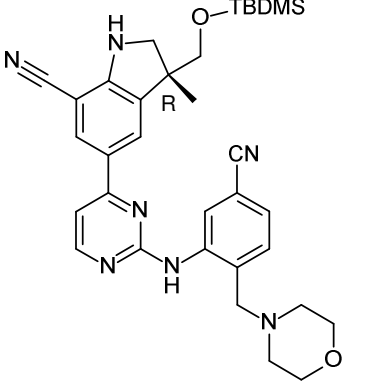
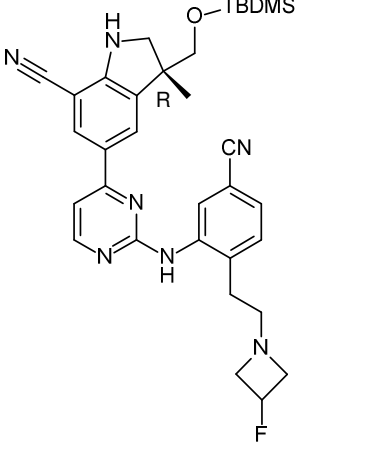
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 483	 <p>A partir del intermedio 7R y 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo</p>	570 (79% de pureza basándose en CL/EM)	84	A
Intermedio 486	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 485</p>	572 (83% de pureza basándose en CL/EM)	74	A
Intermedio 491	 <p>A partir del intermedio 490</p>	147	26	A

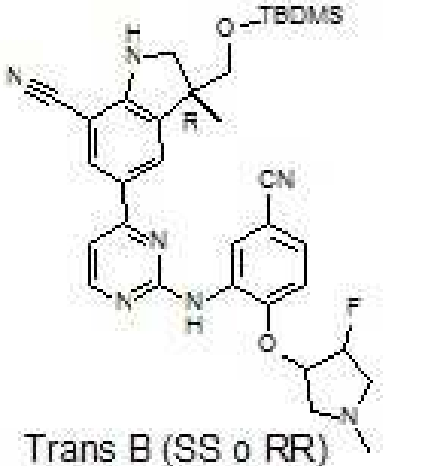
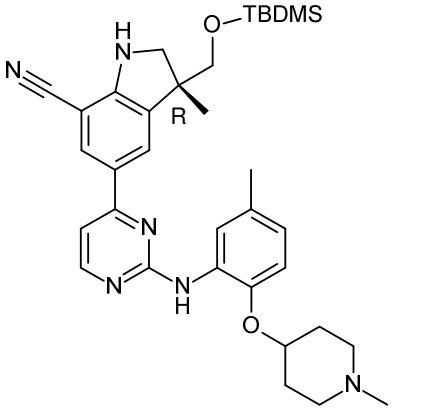
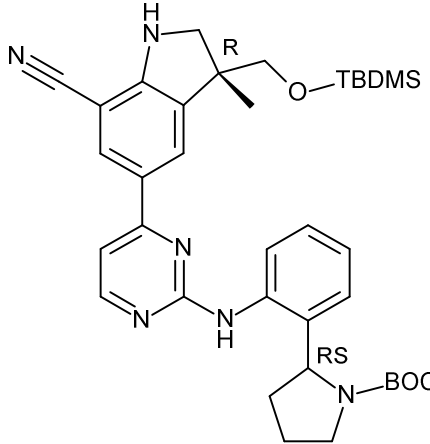
ES 2 775 449 T3

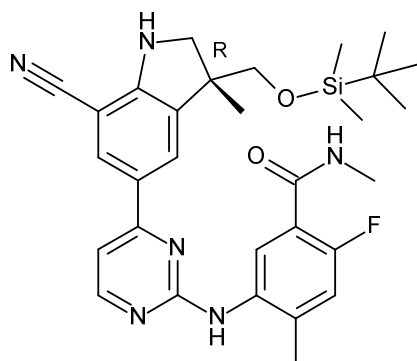
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 496	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 495</p>	165	19	A
Intermedio 502	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 499</p>	568	80%	A (3 h 30 a 120°C)
Intermedio 503	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 500</p>	88	29% 82% de pureza (CLEM)	A (3 h 30 a 120°C)
Intermedio 504	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 500B</p>	442	65%	A (3 h 30 a 120°C)

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 511	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 510</p>	233	49%	A (3 h a 120°C)
Intermedio 514	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 513</p>	591	77% 54% de pureza (CLEM)	A (5 h a 120°C)
Intermedio 518	 <p>A partir del intermedio 7R y <i>rel</i>-3-[<i>cis</i>-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-2-metil-benzenamina</p>	142	86% 70% de pureza (CLEM)	A (4 h a 120°C)
Intermedio 520	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 519</p>	221	61%	A (4 h a 120°C)

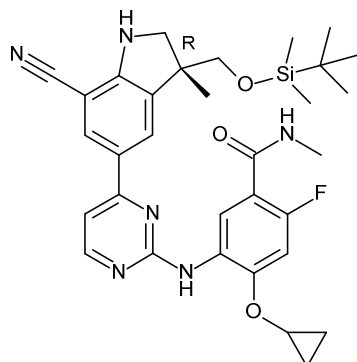
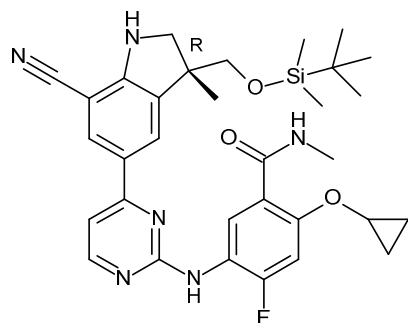
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 521	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 521b</p>	282	54%	A (4 h a 120°C)
Intermedio 522	 <p>A partir del intermedio 7R y 3-amino-2-metilbenzoato de metilo</p>	1050	53%	A (3 h a 120°C)
Intermedio 528	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 527</p>	306	43%	A (4 h a 120°C)

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 531	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 530</p>	527	77%	A (4 h a 120°C)
Intermedio 581	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 580</p>	215 Aceite marrón pálido	65	A
Intermedio 600	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 599</p>	500	Quant.	A

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 619	 <p>Trans B (SS o RR)</p> <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 617</p>	226	88	A
Intermedio 622	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 621</p>	70 Sólido amarillo	23	A
Intermedio 637	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 636</p>	571	64	A

Preparación del intermedio 423:

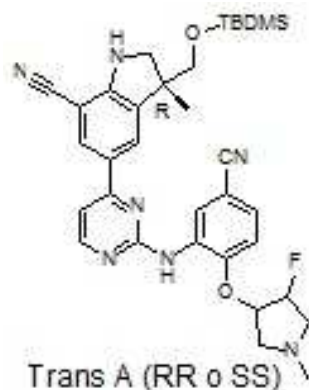
- 5 Se purgó una mezcla de intermedio 422 (8.68 g, 47.6 mmol), intermedio 7R (13.18 g, 31.8 mmol) y Cs₂CO₃ (20.7 g, 63.5 mmol) en 1,4-dioxano (260 mL) con N₂. Entonces se añadieron Pd(OAc)₂ (713 mg, 3.18 mmol) y BINAP (1.98 g, 3.18 mmol). Se selló el matraz de fondo redondo y se purgó la mezcla de reacción con N₂ y se agitó a 120 °C durante 3 horas. Se vertió la mezcla resultante sobre agua y DCM. Entonces, se filtró sobre Celite[®], se decantó y se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (22.5 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 μm, 120 g, fase móvil: heptano/EtOAc/MeOH: 60/35/5). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 10.66 g (60%) del intermedio 423 como espuma naranja pálida.

Preparación del intermedio 430e intermedio 431

- 15 En un tubo sellado, se purgó una mezcla de intermedio 7R (936 mg; 2.25 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) con N₂. Se añadieron sucesivamente una mezcla de intermedios 428 y 429 (758 mg; 3.38 mmol) y carbonato de cesio (1.47 g; 4.51 mmol) y se desgasificó la suspensión después de cada adición. Entonces, se añadieron Pd(OAc)₂ (51 mg; 0.226 mmol) y BINAP (140 mg; 0.226 mmol). Se selló el matraz, se desgasificó la mezcla de reacción con N₂ y se agitó a 120°C (baño precalentado) durante 4 horas.
- 20 Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite[®] y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80g; fase móvil: gradiente de desde el 20% de EtOAc, el

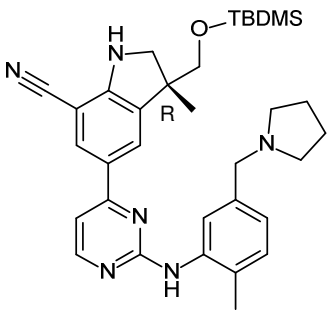
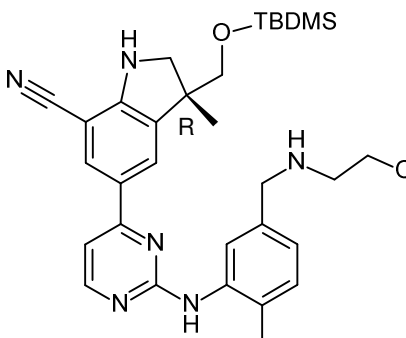
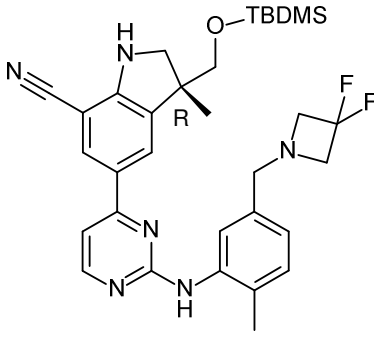
80% de heptano hasta el 40% de EtOAc, el 60% de heptano). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad dando 451 mg (33%) del intermedio 430 (33%) y 530 mg (39%) del intermedio 431.

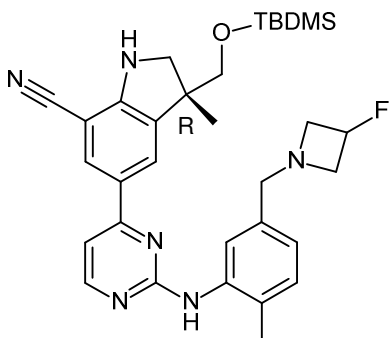
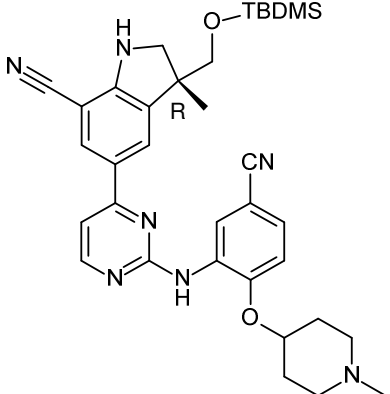
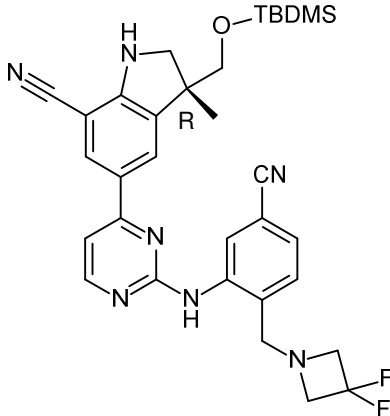
Preparación del intermedio 618:

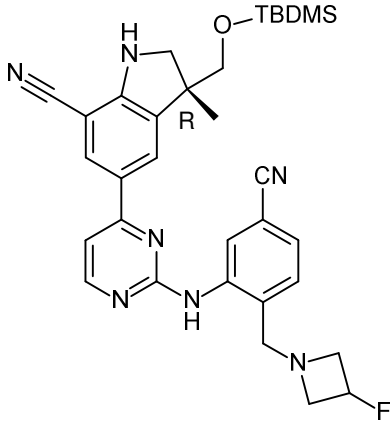
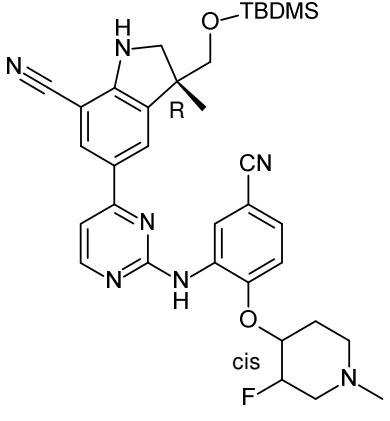
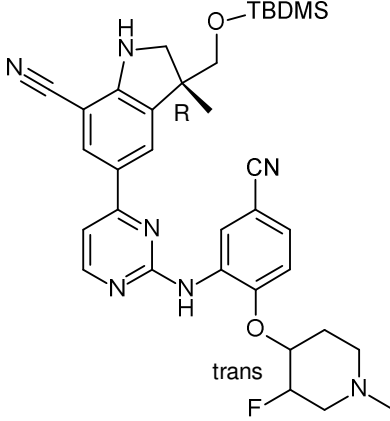


- 5 En un vaso sellado, se purgó una mezcla de intermedio 7R (184 mg; 0.443 mmol) en dioxano (11 mL) con N₂. Se añadieron sucesivamente intermedio 616 (156 mg; 0.663 mmol) y carbonato de cesio (289 mg; 0.886 mmol) y se desgasificó la suspensión después de cada adición. Entonces, se añadieron Pd(OAc)₂ (10 mg; 0.044 mmol) y BINAP (27 mg; 0.044 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción con N₂ y se agitó a 120°C (baño precalentado) durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con agua después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 50 g; fase móvil: gradiente del 0% de MeOH, el 100% de DCM al 5% de MeOH, el 95% de DCM). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron hasta sequedad dando 234 mg (rendimiento del 86%, 87% de pureza evaluado mediante CLEM) del intermedio 618.
- 10
- 15 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo tal como se describe en el método B partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes del método de referencia se indican en la columna 'método'.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 552	<p>A partir del intermedio 551</p>	197 aceite amarillo	78	B

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 556	 <p>A partir de una mezcla de intermedio 555 e intermedio 556</p>	50 aceite naranja	60	B
Intermedio 558	 <p>A partir de una mezcla de intermedios 557 e intermedio 558</p>	390 aceite amarillo	94	B
Intermedio 561	 <p>A partir de una mezcla de intermedio 560 e intermedio 561</p>	419 aceite amarillo	cuant.	B

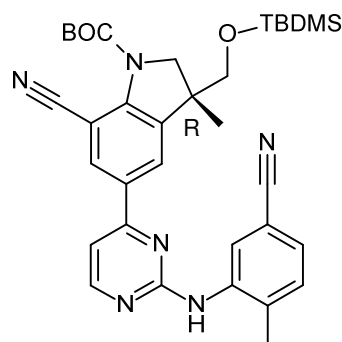
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 563	 <p>A partir de una mezcla de intermedio 562 e intermedio 563</p>	117 aceite amarillo	48	B
Intermedio 577	 <p>A partir del intermedio 576</p>	363 Sólido gris	69	B
Intermedio 593	 <p>A partir del intermedio 592</p>	240	93	B

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 597	 <p>A partir del intermedio 596</p>	170	100	B
Intermedio 606	 <p>A partir del intermedio 605</p>	260 (75% de pureza evaluado mediante CLEM)	97	B
Intermedio 612	 <p>A partir del intermedio 611</p>	90	87	B

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 641	<p>A partir del intermedio 640</p>	106	63	B

Ejemplo A7

Preparación del intermedio 9R:



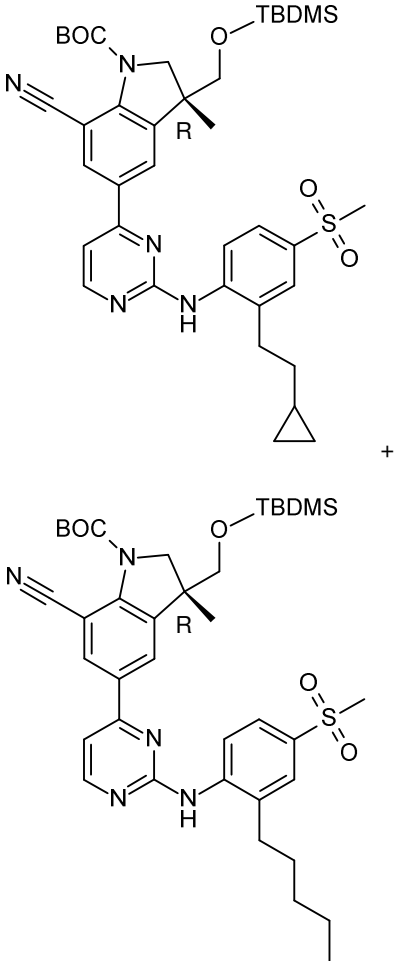
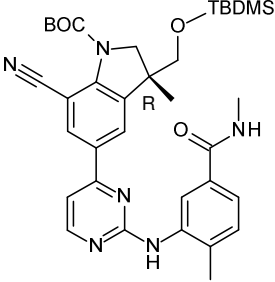
5 Método C:

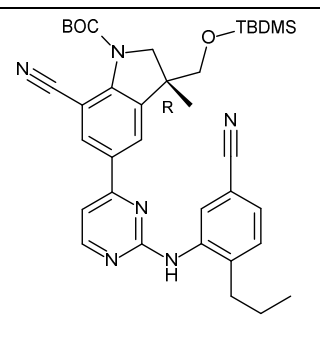
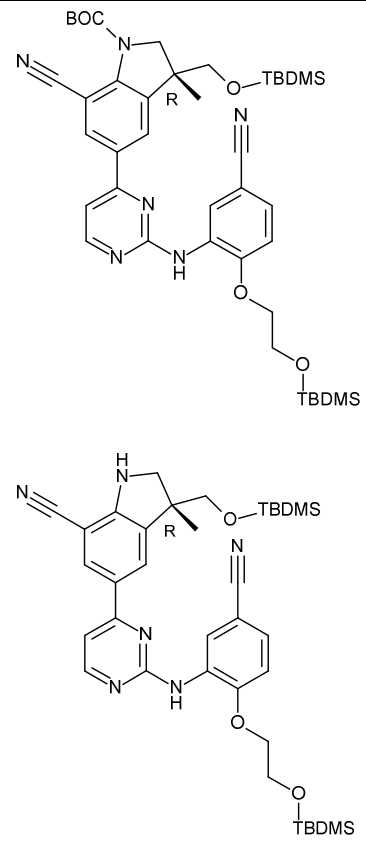
En un vaso sellado, se purgó una mezcla de 6R (5.15 g, 10.00 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) con N₂. Se añadieron sucesivamente 3-amino-4-metilbenzonitrilo (2.00 g, 15.00 mmol) y Cs₂CO₃ (6.51 g, 20.00 mmol) y se desgasificó la suspensión después de cada adición. Entonces, se añadieron Pd(OAc)₂ (224.45 mg; 1.00 mmol) y BINAP (622.53 mg; 1.00 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción con N₂ y se agitó a 120 °C (baño precalentado) durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 85:15 hasta 70:30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 4.17 g del intermedio 9R (rendimiento del 68%).

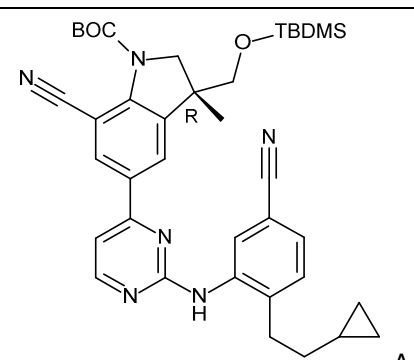
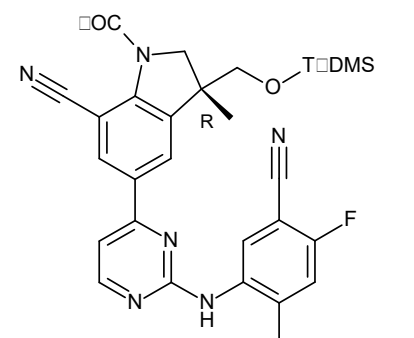
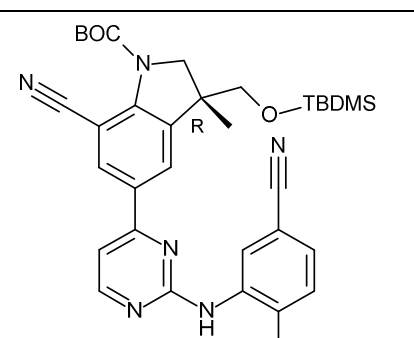
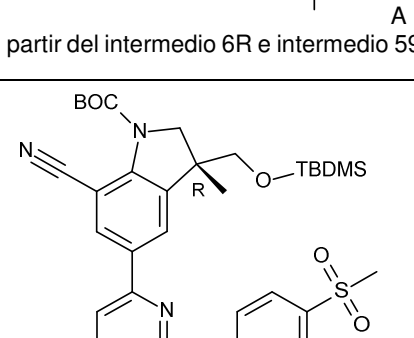
15 Método D:

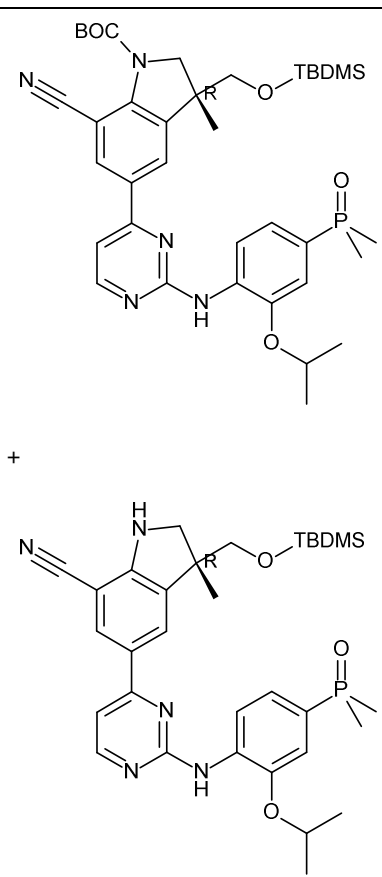
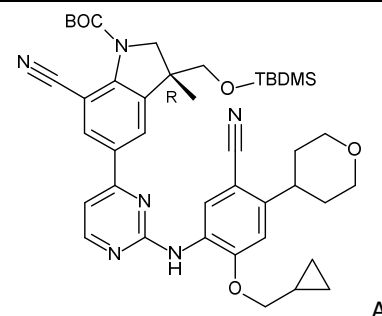
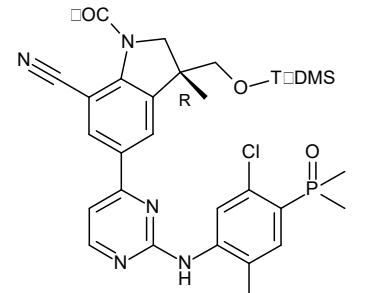
Se añadió NaH (dispersión del 60% en aceite mineral) (0.90 g, 22.49 mmol) en porciones a una disolución agitada de N-(5-ciano-2-metilfenil)-formamida (2.40 g, 15.00 mmol) en DMF (100 mL) bajo una atmósfera de N₂ a ta y se agitó durante 30 min. Entonces, se añadió intermedio 6R (5.15 g, 1.00 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se vertió el producto en bruto resultante en agua y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 7.8 g del intermedio en bruto 9R que se usó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

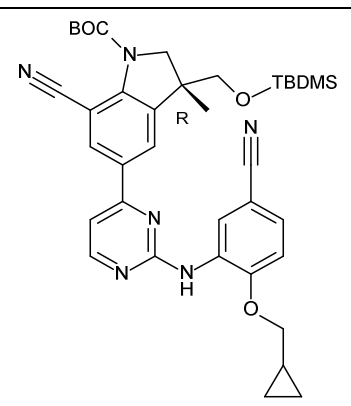
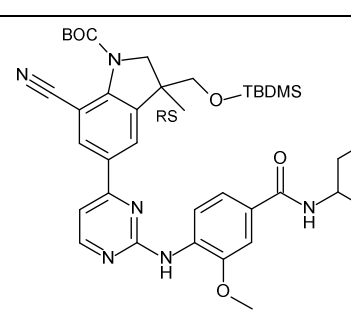
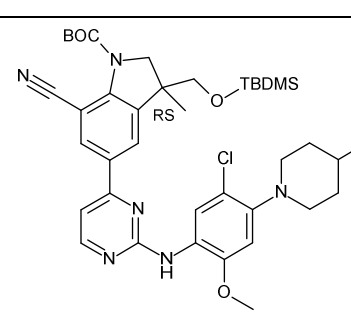
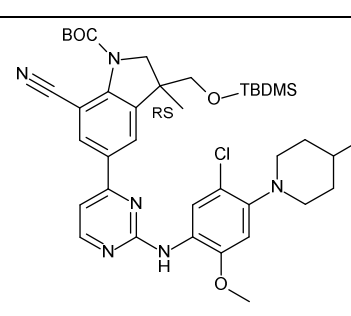
Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo tal como se describe en el método C partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes del método de referencia se indican en la columna 'método'.

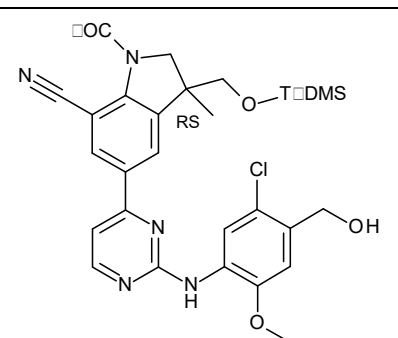
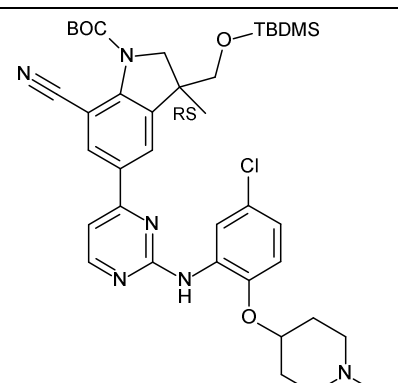
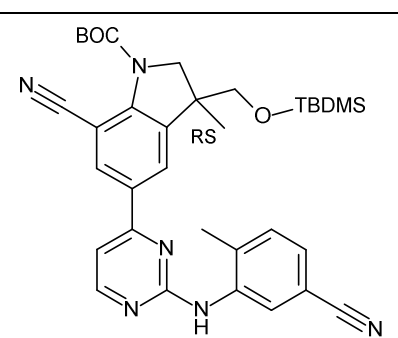
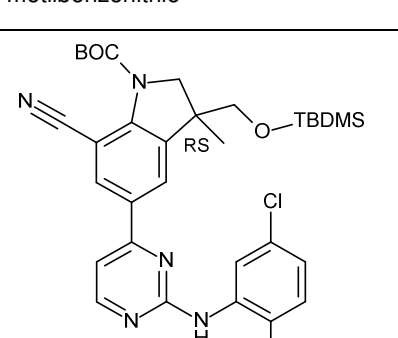
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Mezcla de intermedio 11 e intermedio 12	 <p>a partir del intermedio 6R y una mezcla de intermedios 16 y 17</p>	1210 mezcla de intermedio 11 e intermedio 12 (74:14 basándose en CL/EM)	-	C
Intermedio 18	 <p>a partir del intermedio 6R y 3-amino-N,4-dimetil-benzamida</p>	477 <i>espuma blanquecina</i>	76	C

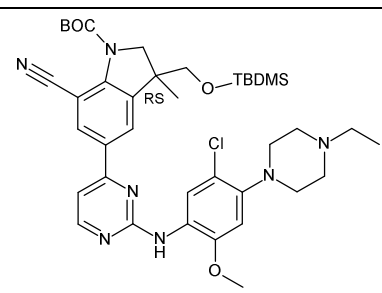
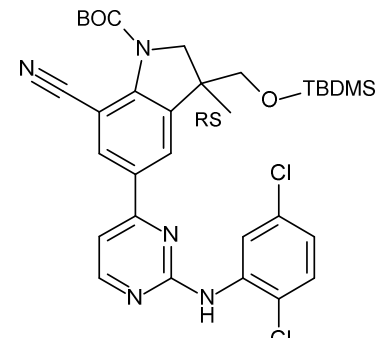
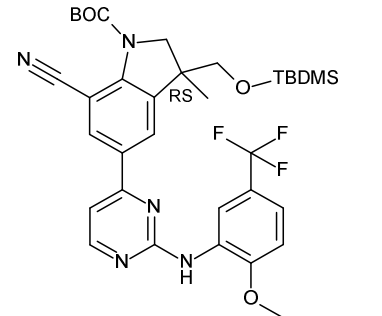
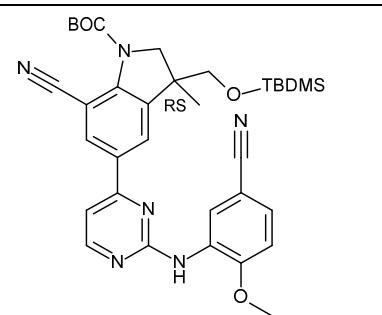
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 29	 <p>a partir del intermedio 6R e intermedio 28</p>	337 (92% de pureza basándose en CL/EM)	41	C
Intermedio 33 y Intermedio 34	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 32</p>	387 (intermedio 33) (89% de pureza basándose en CL/EM) <i>aceite naranja</i> 474 (intermedio 34) (93% de pureza basándose en CL/EM) <i>aceite naranja</i>	32 39	C

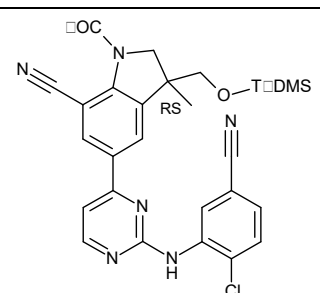
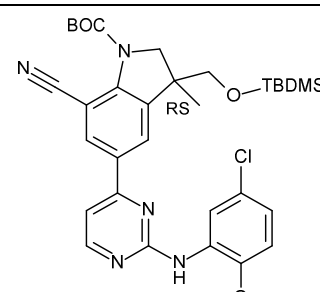
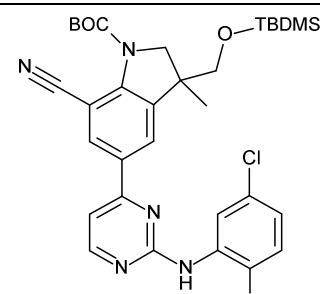
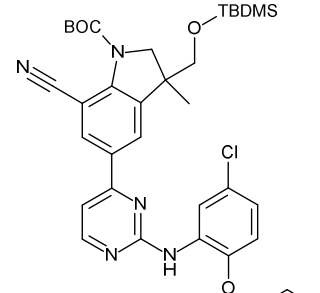
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 38	 <p>A</p> <p>partir del intermedio 6R e intermedio 37</p>	778	60	C
Intermedio 45	 <p>A</p> <p>partir del intermedio 6R e intermedio 44</p>	1090 (93% de pureza basándose en CL/EM)	89	C
Intermedio 61	 <p>A</p> <p>partir del intermedio 6R e intermedio 59</p>	525 (93% de pureza basándose en CL/EM)	83	C
Intermedio 63	 <p>A</p> <p>partir del intermedio 6R y metil-4-(metilsulfonyl)anilina</p>	536	36 (46 % de pureza basándose en CL/EM)	C

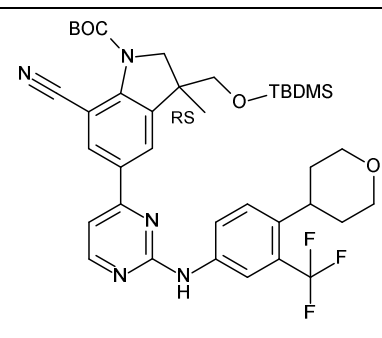
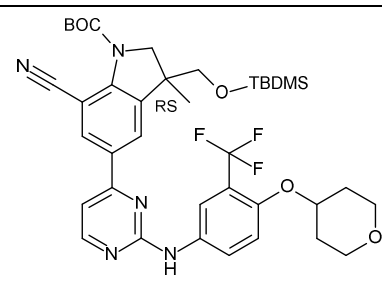
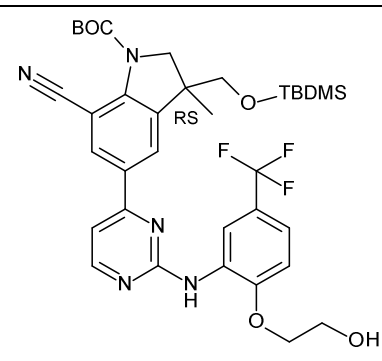
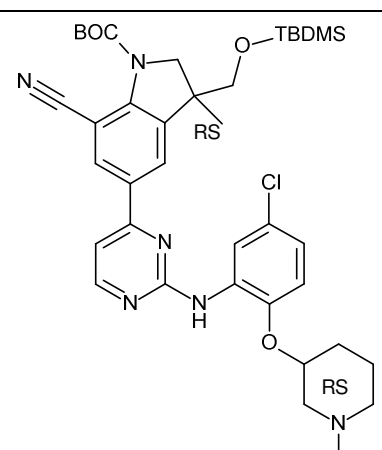
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Mezcla del Intermedio 68/ Intermedio 69	 <p style="text-align: right;">A</p>	1210 (mezcla de intermedios 68/69: 98.7/1.3) <i>espuma amarilla pálida</i>	93	C con T = 80 °C
Intermedio 74	 <p style="text-align: right;">A</p>	2420 (73% de pureza basándose en CL/EM) <i>espuma marrón</i>		C con T = 90 °C
Intermedio 77	 <p style="text-align: right;">A</p>	2500 (81% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido marrón</i>		C

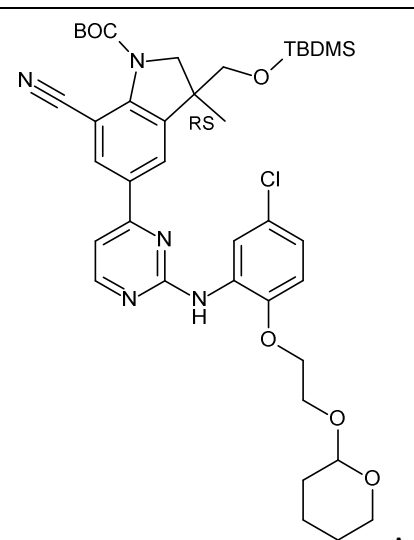
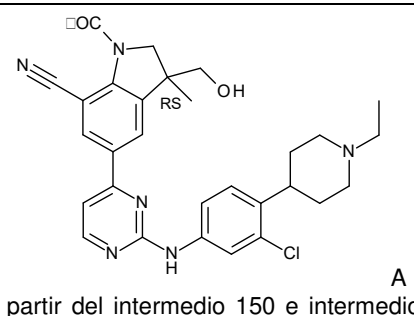
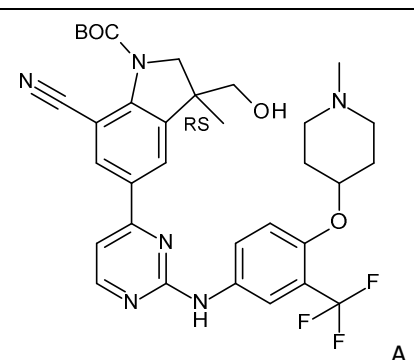
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 79	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 51</p>	919 (96% de pureza basándose en CL/EM) <i>polvo naranja</i>	86	C
Intermedio 85	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 84</p>	292 <i>aceite naranja</i>	-	C con T = 85 °C
Intermedio 89	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 88</p>	247 <i>espuma negra oscura</i>	-	C con T = 95 °C
Intermedio 93	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 92</p>	698	68 (basándose en una pureza del 70% mediante CL/EM)	C con T = 95 °C

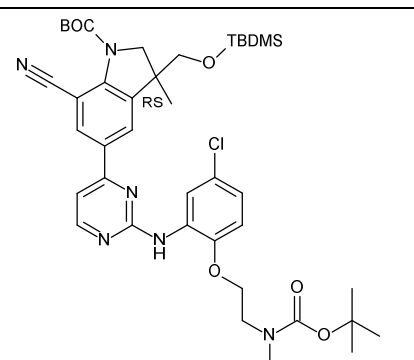
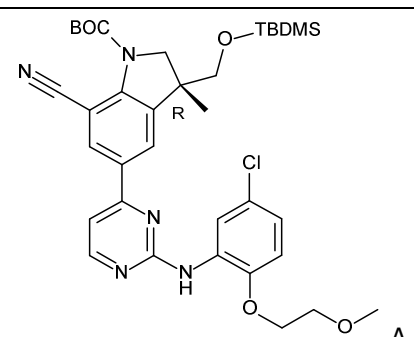
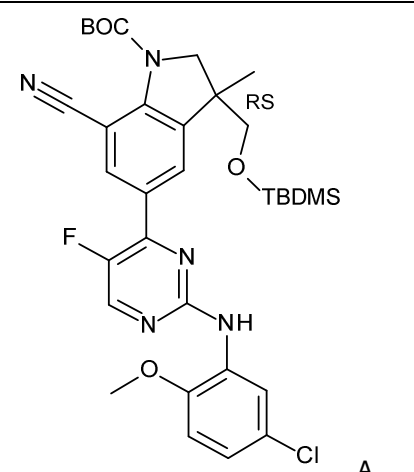
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 96	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 95</p>	387 <i>aceite pegajoso naranja</i>	-	C
Intermedio 100	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 99</p>	360	-	C con T = 85 °C
Intermedio 102	 <p>A partir del intermedio 6 y 3-amino-4-metilbenzonitrilo</p>	356 <i>sólido marrón</i>	-	C con T = 95 °C
Intermedio 105	 <p>A partir del intermedio 6 y 5-cloro-2-metilanilina</p>	540 <i>sólido marrón</i>	-	C con T = 95 °C

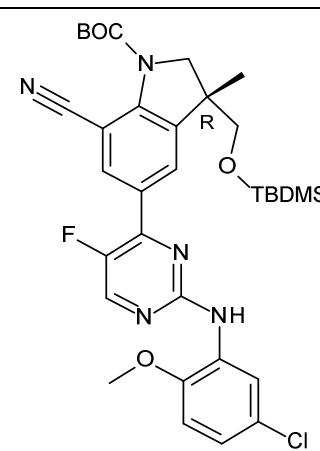
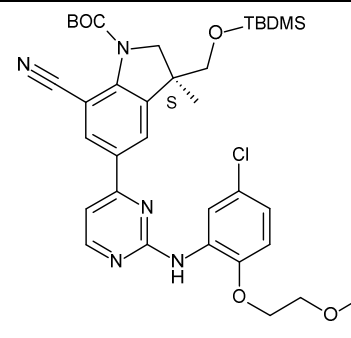
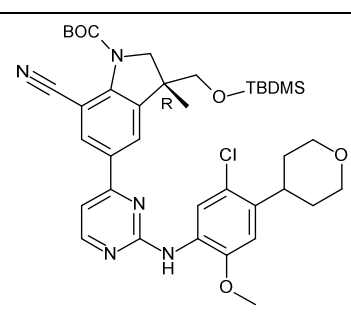
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 110	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 109</p>	249 (62% de pureza basándose en CL/EM) <i>espuma negra oscura</i>	98	C con T = 95 °C
Intermedio 112	 <p>A partir del intermedio 6 y 2,5-dicloroanilina</p>	530 (80% de pureza basándose en CL/EM)	Cuant.	C con T = 95 °C
Intermedio 114	 <p>A partir del intermedio 6 y 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina</p>	390 (55% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido marrón</i>	-	C con T = 95 °C
Intermedio 116	 <p>A partir del intermedio 6 y 3-amino-4-metoxibenzonitrilo</p>	365 <i>aceite marrón</i>	-	C con T = 95 °C

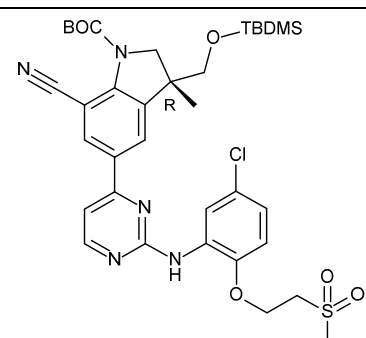
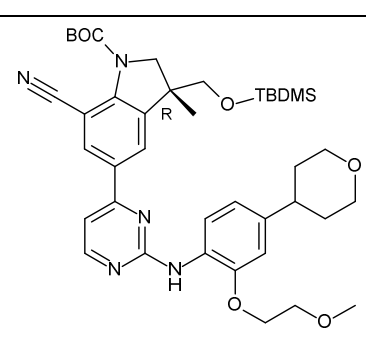
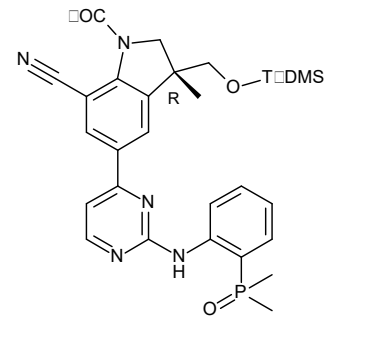
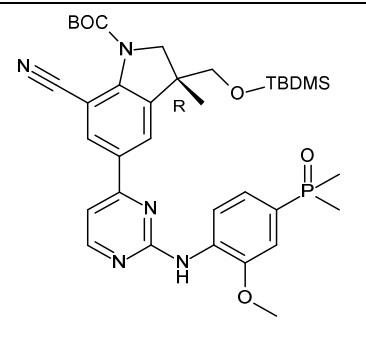
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 118	 <p>A partir del intermedio 6 y 3-amino-4-clorobenzonitrilo</p>	504 (70% de pureza basándose en RMN) <i>sólido blanco</i>	82	C con T = 95 °C
Intermedio 120	 <p>A partir del intermedio 6 y 5-cloro-2-metoxianilina</p>	960 (64% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido marrón</i>	Cuant.	C con T = 95 °C
Intermedio 124	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 123</p>	308 (86% de pureza basándose en CL/EM)	47	C con T = 95 °C
Intermedio 128	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 127</p>	530 (68% de pureza basándose en CL/EM)	85	C con T = 95 °C

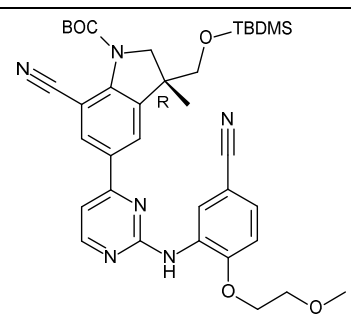
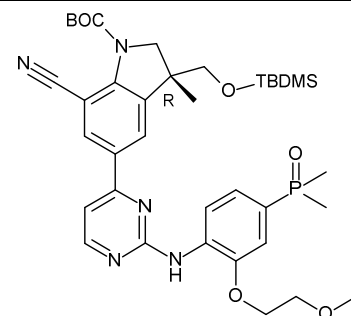
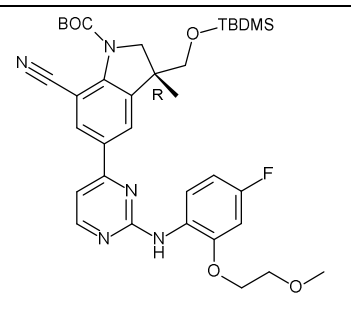
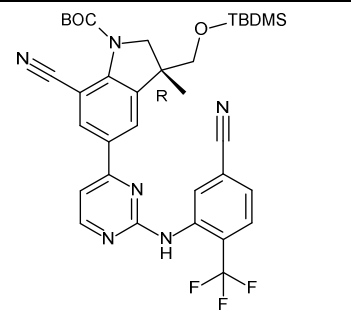
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 131	 <p>A</p>	530 P.F. (K) = 136 °C	75	C con T = 95 °C
Intermedio 135	 <p>A</p>	268 P.F. (K) = 133 °C	37	C con T = 95 °C
Intermedio 139	 <p>A</p>	308	45	C con T = 95 °C
Intermedio 143 (mezcla de 4 diaestereoisómeros sin separar)	 <p>A</p>	197 (87% de pureza basándose en CL/EM) 200 (95% de pureza basándose en CL/EM)	25 27	C con T = 95 °C

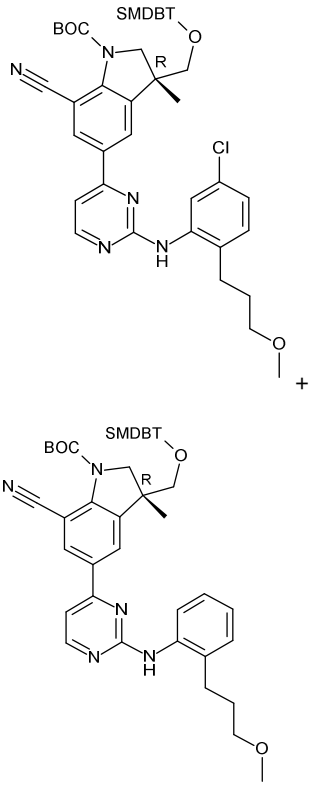
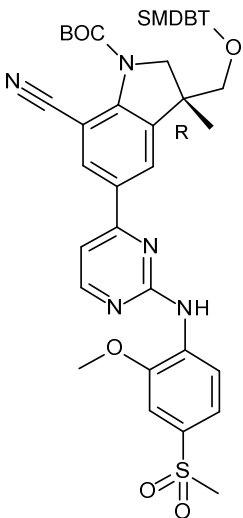
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 146	 <p>partir del intermedio 6 e intermedio 145</p>	370	64	C con T = 95 °C
Intermedio 151	 <p>partir del intermedio 150 e intermedio 149</p>	139	38 (basándose en una pureza del 74 % mediante CL/EM)	C con T = 95 °C
Intermedio 157	 <p>partir del intermedio 150 e intermedio 156</p>	119 (98% de pureza basándose en CL/EM)	25	C con T = 95 °C

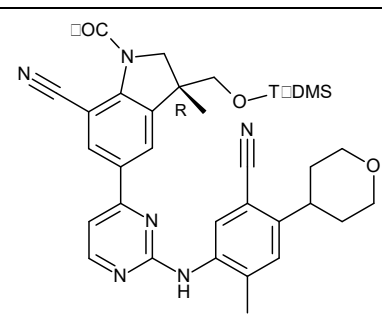
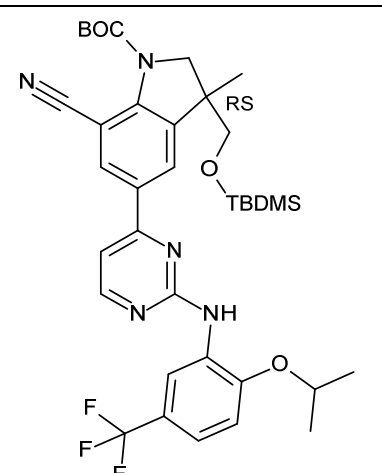
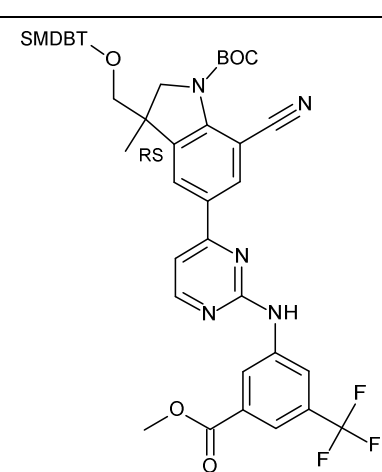
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 161	 <p>partir del intermedio 6 e intermedio 160 A</p>	205 (95% de pureza basándose en CL/EM) <i>polvo blanco</i> 80 (59% de pureza basándose en CL/EM) <i>aceite amarillo</i>	34 13	C
Intermedio 164	 <p>partir del intermedio 6R e intermedio 123 A</p>	269 (71% de pureza basándose en CL/EM)	41	C con T = 95 °C
Intermedio 169	 <p>partir del intermedio 6a y 5-cloro-2-metoxianilina A</p>	411 (97% de pureza basándose en CL/EM)	96	C

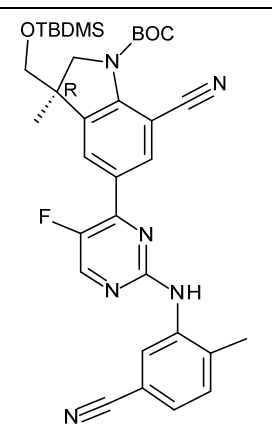
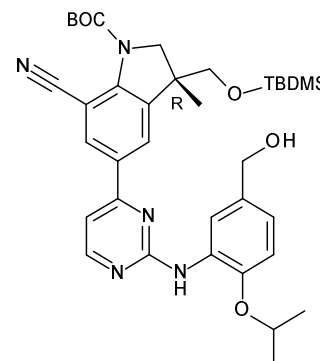
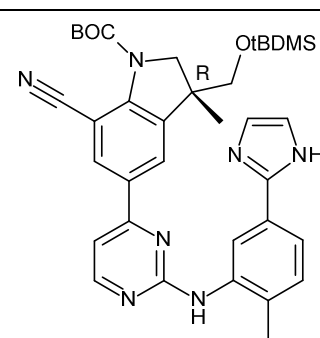
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 171	 <p>A partir del intermedio 6aR y 5-cloro-2-metoxianilina</p>	418 (91% de pureza basándose en CL/EM)	97	C
Intermedio 196	 <p>partir del intermedio 6S e intermedio 123</p>	269	41	C con T = 95 °C
Intermedio 203	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 202</p>	582 (59% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido amarillo</i>	cuant.	C con T = 95 °C

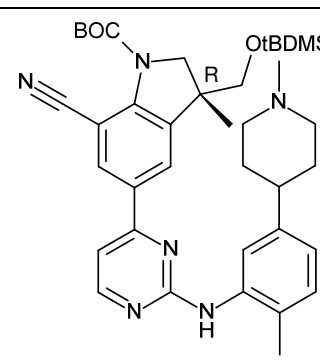
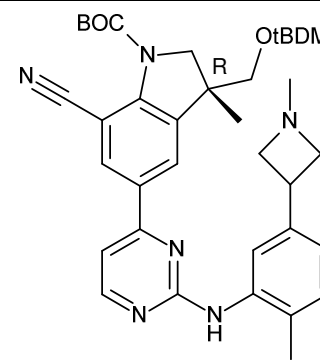
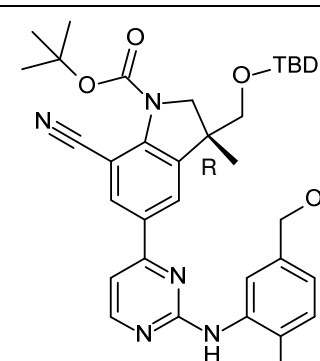
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 205	 <p>A</p> <p>partir del intermedio 6R y 5-cloro-2-[2-metilsulfonyl]etoxi]-benzammina</p>	190	27	C
Intermedio 210	 <p>A</p> <p>partir del intermedio 6R e intermedio 209</p>	620 <i>espuma negra</i>	Cuant.	C con T = 95 °C
Intermedio 212	 <p>A</p> <p>A partir del intermedio 6R y óxido de 2-(aminofenil)dimetilfosfina</p>	740 (59% de pureza basándose en CL/EM) <i>espuma marrón</i>	99	C con T = 95 °C
Intermedio 222	 <p>A</p> <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 221</p>	760 (66% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>espuma negra</i>	Cuant.	C con T = 95 °C

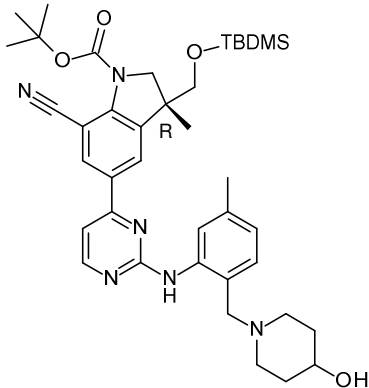
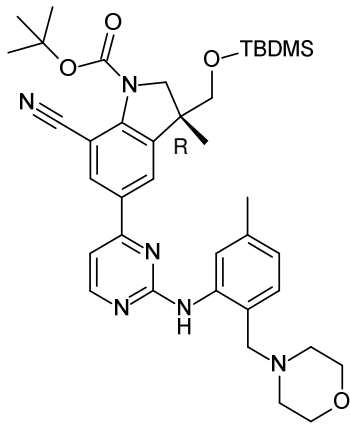
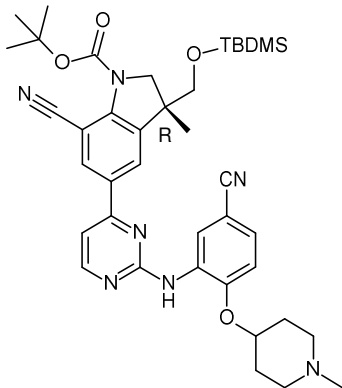
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 228	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 227</p>	400 (97% de pureza evaluado mediante CL/EM)	61	C
Intermedio 232	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 231</p>	630 (85% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>espuma negra</i>	cuant.	C con T = 90 °C
Intermedio 240	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 239</p>	494 (93% de pureza evaluado mediante RMN)	77	C
Intermedio 242	 <p>A partir del intermedio 6R y 3-amino-4-(trifluorometil)benzonitrilo</p>	613	95	C

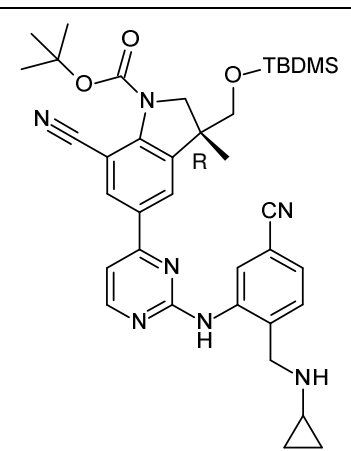
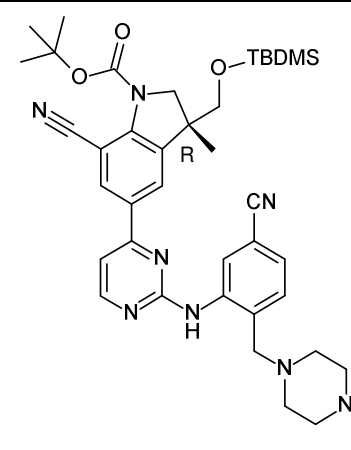
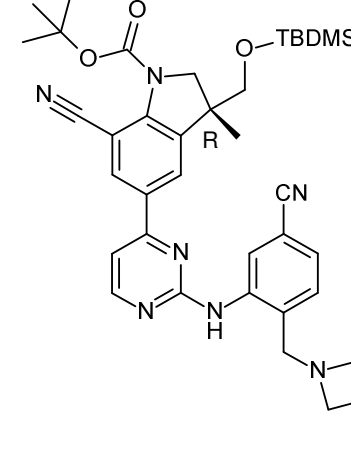
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
mezcla de intermedio 247/intermedio 247'	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 377/378</p>	381 intermedio 247 (87% de pureza basándose en CL/EM) Intermedio 247' (11% de pureza basándose en CL/EM)	48	C
Intermedio 252	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 251</p>	397	60	C

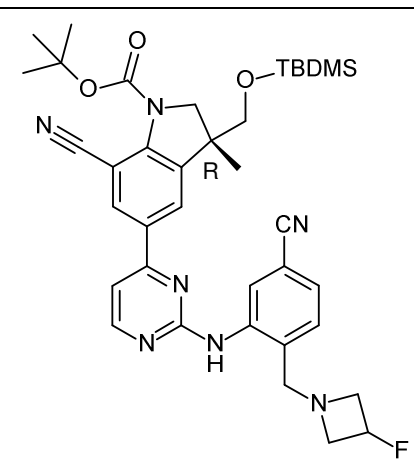
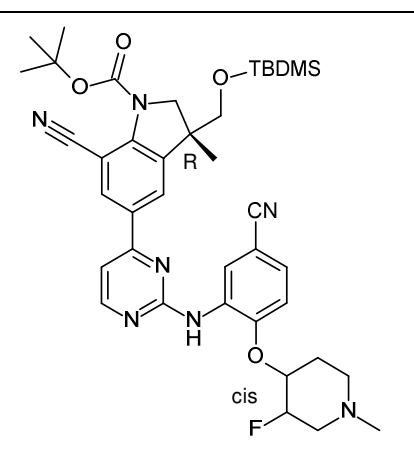
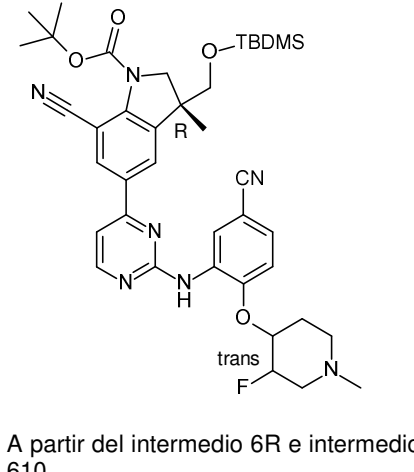
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 261	 <p style="text-align: right;">A</p> <p>partir del intermedio 6R e intermedio 260</p>	553 (84% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>polvo naranja</i>	82	C
Intermedio 265	 <p style="text-align: right;">A</p> <p>partir del intermedio 6 y 2-isopropoxi-5-(trifluorometil)anilina</p>	502 (57% de pureza evaluado mediante CL/EM)	44	C
Intermedio 269	 <p style="text-align: right;">A</p> <p>partir del intermedio 6 e intermedio 268</p>	372 (78% de pureza evaluado mediante CL/EM)	55	C con T = 90 °C

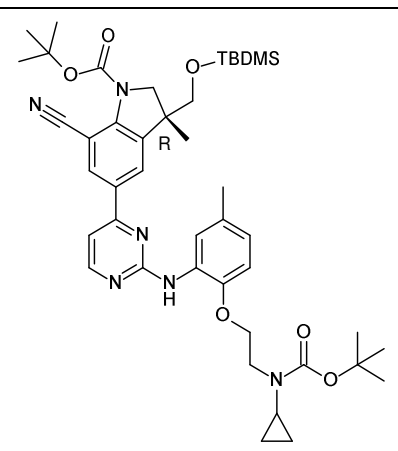
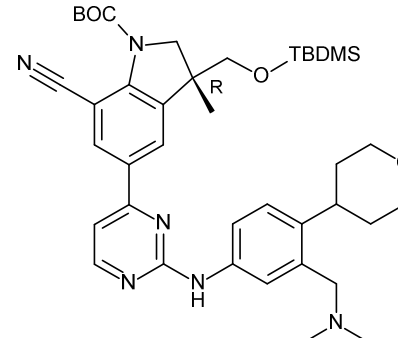
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 391	 <p>A partir del intermedio 6aR y 3-amino-4-metilbenzonitrilo</p>	375	90	C
Intermedio 417	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 416</p>	340	45	C Con T = 80°C
Intermedio 505	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 501</p>	360	57% 84% de pureza (CLEM)	C (o/n a 95°C)

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 508	 <p>A partir del intermedio 6R y 2-metil-5-(1-metil-4-piperidinil)- benzenamina</p>	100	17%	C (o/n 80°C) a
Intermedio 537	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 536</p>	488	16% 49% de pureza (CLEM)	C (3 h a 95°C)
Intermedio 551	 <p>A partir del intermedio 6R y alcohol 3-amino-4-metilbencílico</p>	4690 espuma amarilla	78	C

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 568	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 567</p>	540	80	C
Intermedio 572	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 571</p>	850	98	C
Intermedio 576	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 575</p>	633 Aceite pálido marrón	82	C

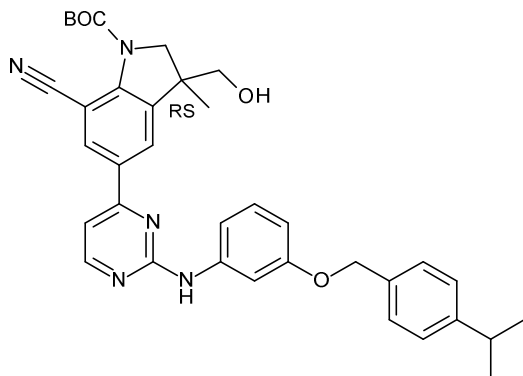
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 584	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 583</p>	180	56	C
Intermedio 588	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 587</p>	315 (85% de pureza evaluado mediante CLEM)	77	C
Intermedio 592	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 591</p>	300	74	C A 100°C durante 1 hora

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 596	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 595</p>	240	53	C A 100°C durante 1 hora
Intermedio 605	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 604</p>	310 (85% de pureza evaluado mediante CLEM)	73	C
Intermedio 611	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 610</p>	121 (55% de pureza evaluado mediante CLEM)	70	C A 100°C durante 1 hora

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 627	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 626</p>	505	59	C
Intermedio 633	 <p>a partir del intermedio 6R e intermedio 632</p>	552	80	C a 85°C durante la noche

Ejemplo A8

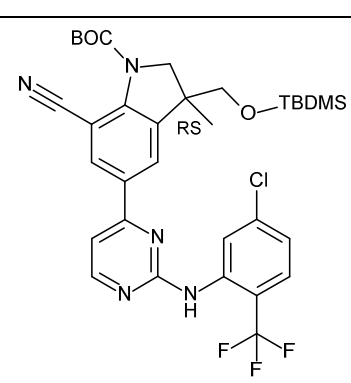
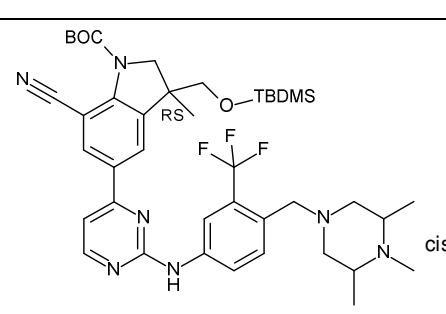
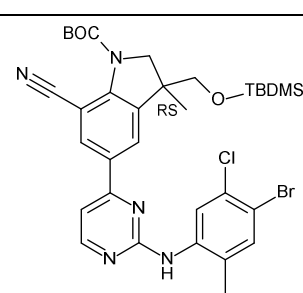
Preparación del intermedio 154:

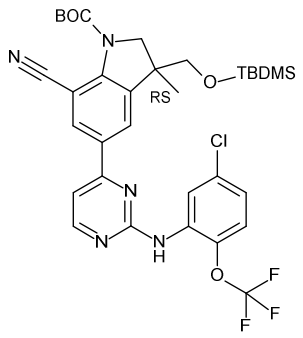
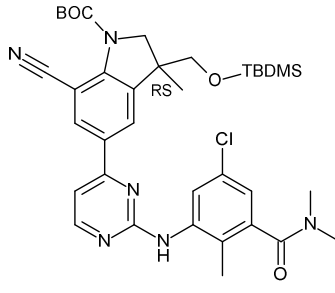
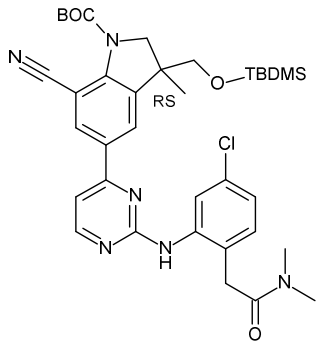
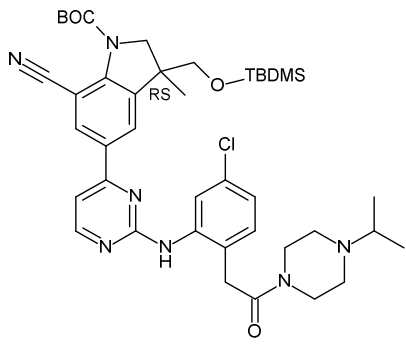


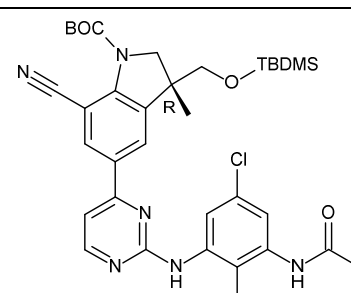
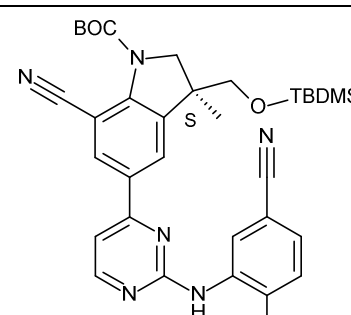
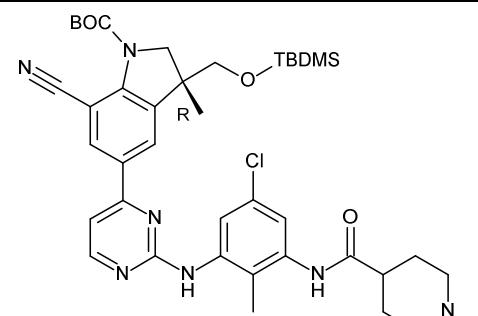
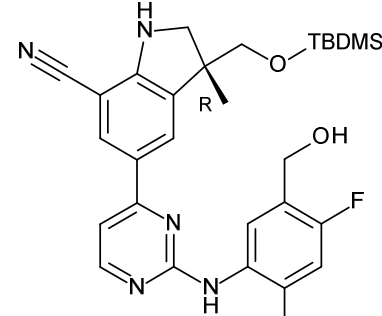
- 5 Se purgó una mezcla de intermedio 150 (300.00 mg, 0.75 mmol), intermedio 153 (198.67 mg, 0.82 mmol) y Cs₂CO₃ (609.59 mg, 1.87 mmol) en 1,4-dioxano (12.77 mL) con N₂. Entonces se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (13.44 mg, 59.87 μmol) y BINAP (37.28 mg, 59.87 μmol) en el tubo sellado. Se purgó la mezcla de reacción con N₂ y se agitó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que oscila entre 0 y 400 W durante 30 min. Se vertió la mezcla resultante sobre agua y DCM. Entonces, se filtró sobre Celite®, se decantó y se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (948 mg)
- 10

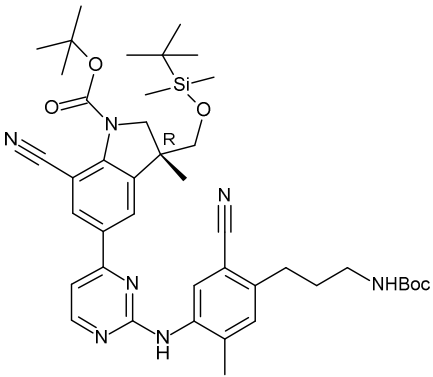
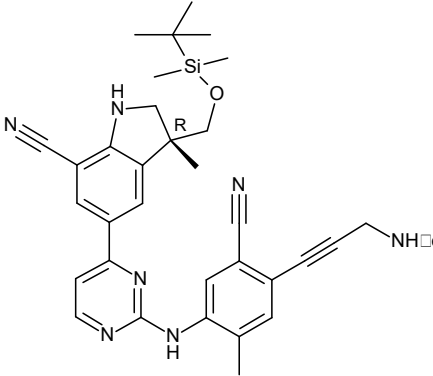
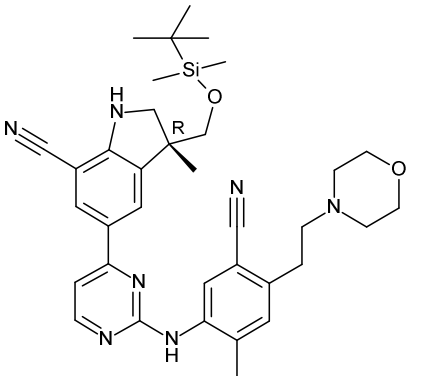
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 μ m, 40 g, fase móvil: heptano/EtOAc/MeOH/NH₄OH, gradiente de desde el 50% de heptano, el 50% de EtOAc hasta el 40% de heptano, el 10% de MeOH, el 50% de EtOAc, el 1% de NH₄OH). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 300 mg del intermedio 154 (rendimiento del 66%).

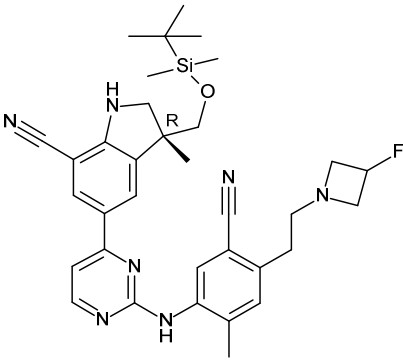
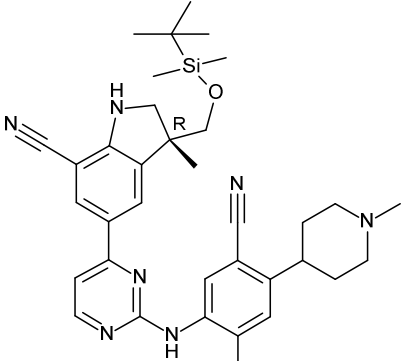
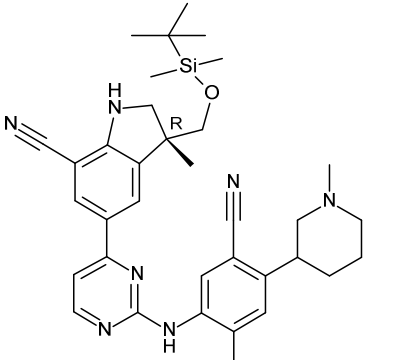
- 5 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 154 partiendo de los materiales de partida respectivos.

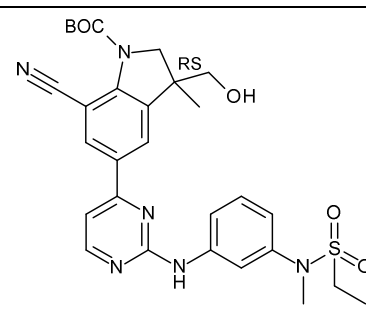
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 173	 <p>A partir del intermedio 6 y benzotri fluoruro de 2-amino-4-cloro</p>	418	64
Intermedio 179	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 178</p>	499	66
Intermedio 181	 <p>A partir del intermedio 6 y 4-bromo-5-cloro-2-metilaniлина</p>	180	27

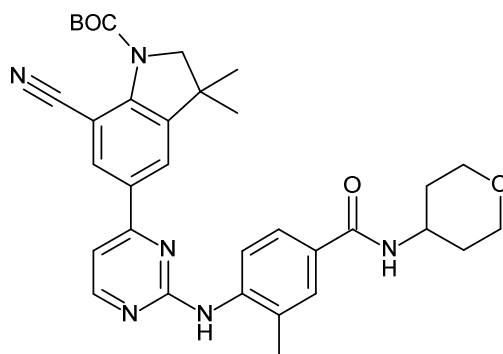
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 183	 <p>A partir del intermedio 6 y 5-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina</p>	600	76
Intermedio 187	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 186</p>	600 (69% de pureza basándose en CL/EM)	89
Intermedio 190	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 189</p>	600	89
Intermedio 193	 <p>A partir del intermedio 6 e intermedio 192</p>	300	40

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 218	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 217</p>	387	59
Intermedio 224	 <p>A partir del intermedio 6S y 3-amino-4-metilbenzonitrilo</p>	329 (82% de pureza evaluado mediante CL/EM)	55 <i>polvo amarillo</i>
Intermedio 236	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 235</p>	207 (92% de pureza evaluado mediante CL/EM)	35
Intermedio 411	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 410</p>	610	95

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 458	 <p>A partir del intermedio 6R e intermedio 457</p>	604	97
Intermedio 463	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 462</p>	629	78
Intermedio 468	 <p>A partir del intermedio 7R e intermedio 467</p>	396	100

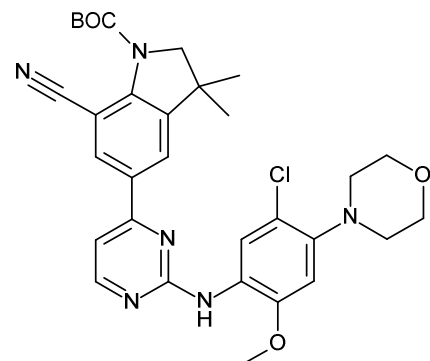
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 471	 <p data-bbox="448 741 911 770">A partir del intermedio 7R e intermedio 470</p>	261 (68% de pureza basándose en CL/EM)	68
Intermedio 474	 <p data-bbox="448 1218 911 1247">A partir del intermedio 473 e intermedio 7R.</p>	137	52
Intermedio 479	 <p data-bbox="448 1688 911 1718">A partir del intermedio 478 e intermedio 7R.</p>	377	54

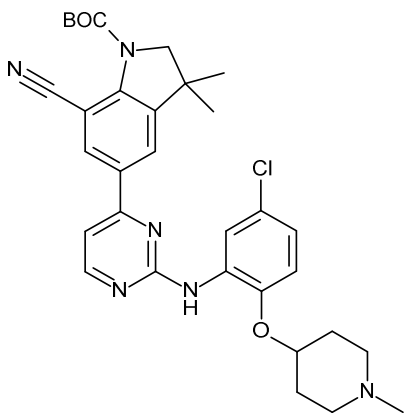
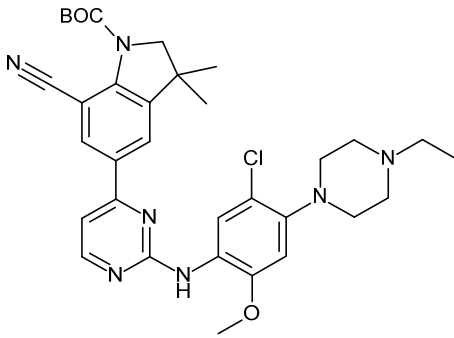
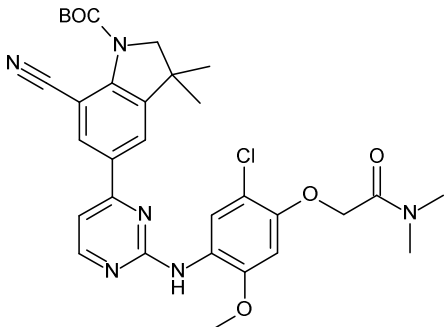
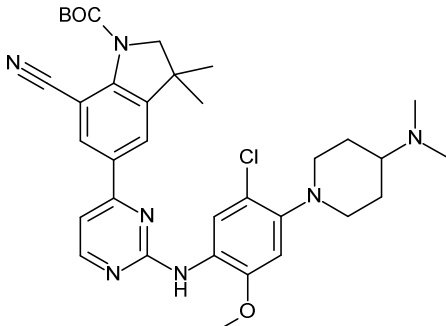
Número del intermedio	del Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 644	 <p>A partir del intermedio 150 e intermedio 643</p>	298 (85% de pureza basándose en CL/EM)	45

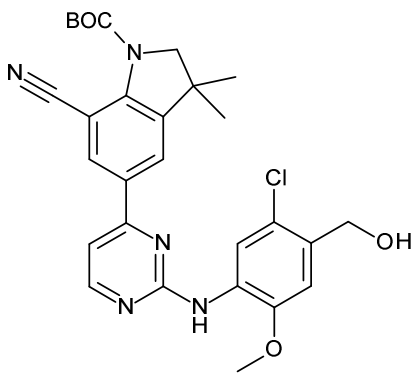
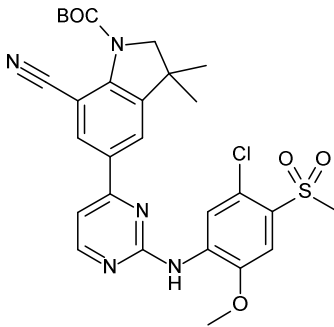
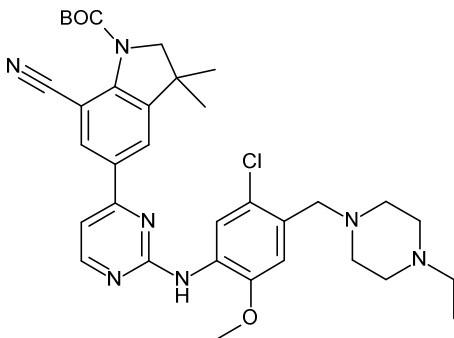
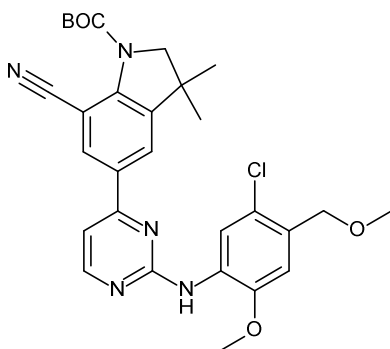
Ejemplo A9Preparación del intermedio 277:

5 A una disolución de intermedio 274 (0.10 g, 0.24 mmol), intermedio 276 (56.70 mg, 0.24 mmol), BINAP (14.90 mg, 0.024 mmol), Cs₂CO₃ (237.00 mg, 0.73 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió Pd(OAc)₂ (5.39 mg, 0.024 mmol) y se calentó la mezcla de reacción durante 30 min a 95 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío para dar 227 mg del intermedio 277 (65% de pureza basándose en CL/EM, aceite amarillo) y se usó como es en la siguiente etapa.

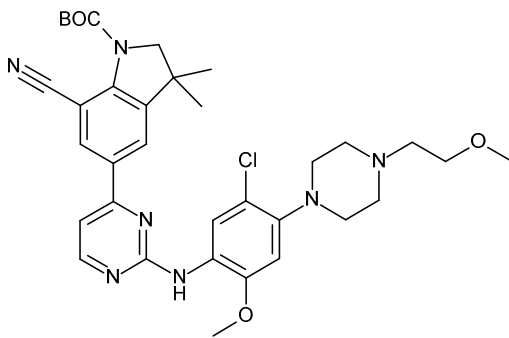
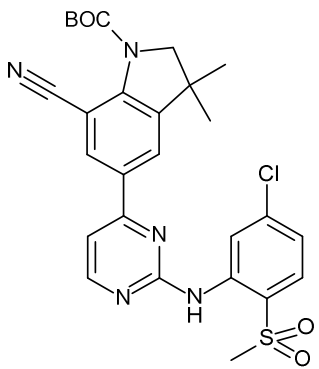
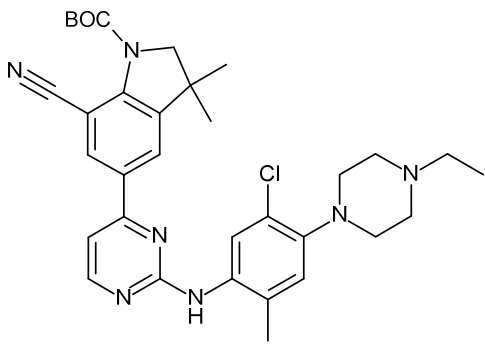
10 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 277 partiendo de los materiales de partida respectivos.

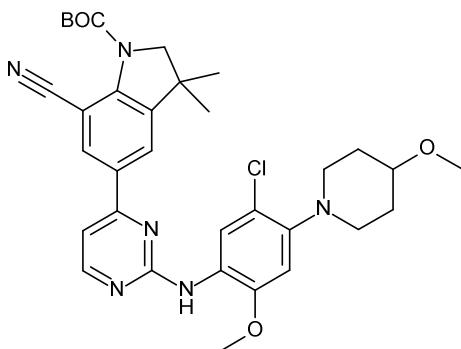
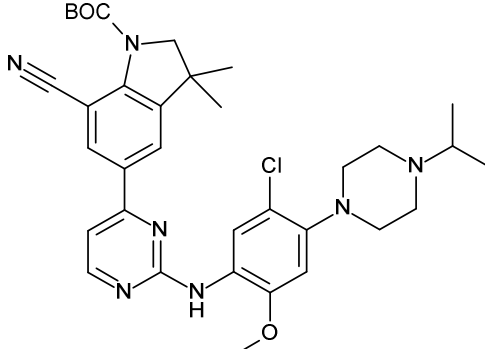
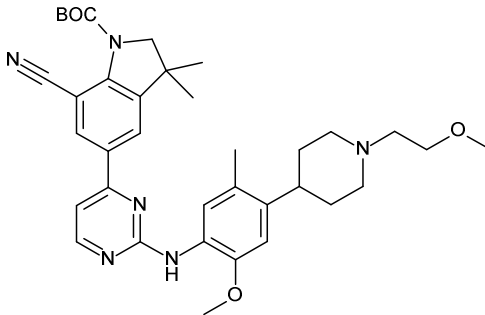
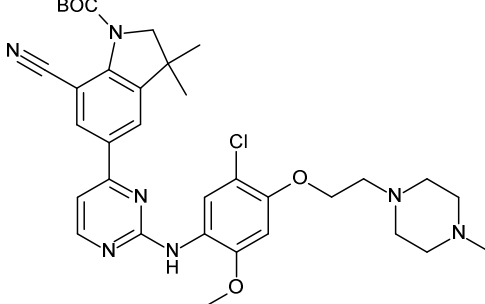
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 280	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 279</p>	124 (69% basándose en CL/EM)	-

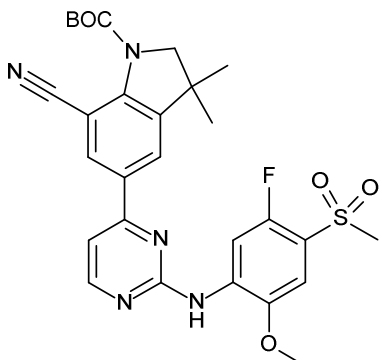
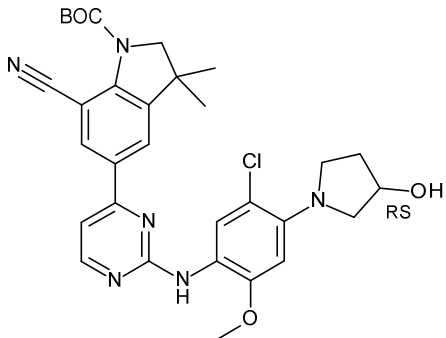
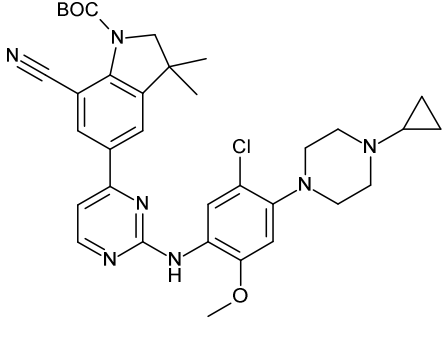
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 281	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 99</p>	153 (90% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	-
Intermedio 282	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 109</p>	124 (95% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	Cuant.
Intermedio 286	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 285</p>	157 (90% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	Cuant.
Intermedio 287		126 (90% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	Cuant.

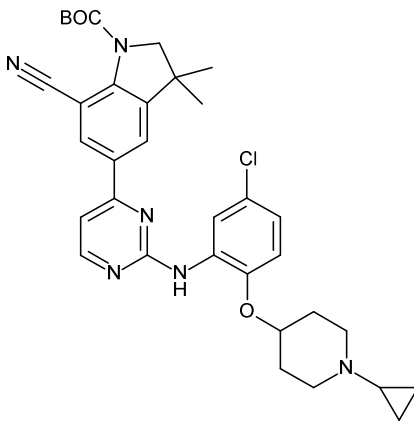
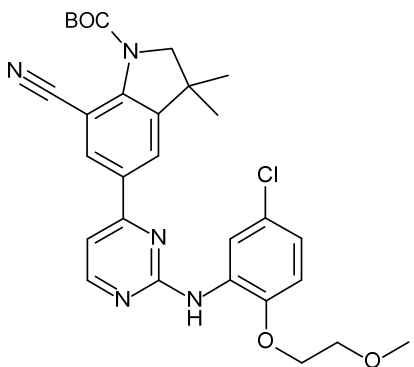
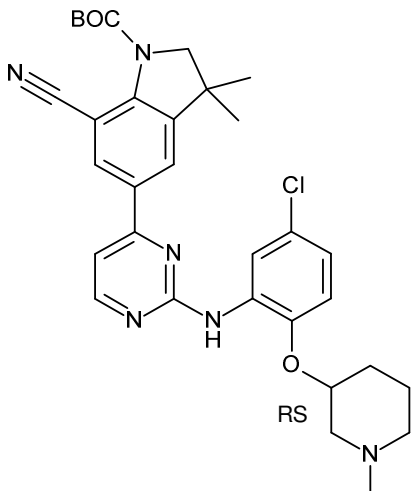
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 274 e intermedio 88		
Intermedio 288	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 95</p>	107 (89% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	Cuant.
Intermedio 292	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 291</p>	152 (87% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	Cuant.
Intermedio 298	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 297</p>	101 (87% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	Cuant.
Intermedio 301		199 (36% basándose en CL/EM) <i>sólido marrón</i>	-

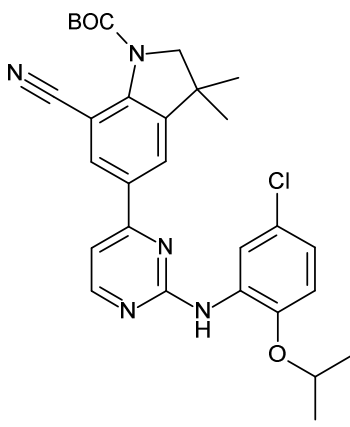
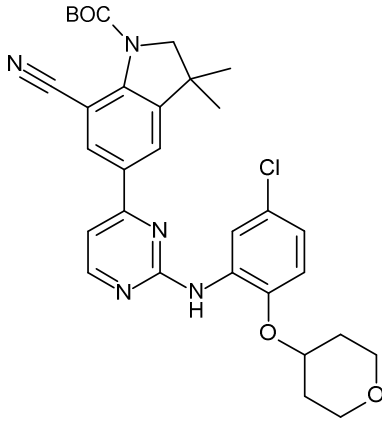
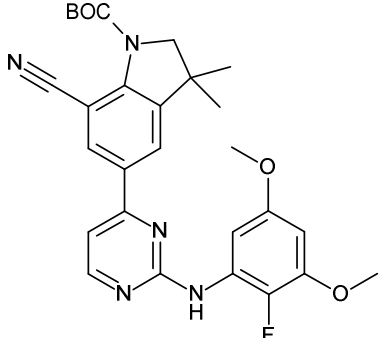
ES 2 775 449 T3

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 274 e intermedio 300		
Intermedio 304	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 303</p>	84 (93% basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	Cuant.
Intermedio 306	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 305</p>	143 (20% basándose en CL/EM) <i>sólido marrón</i>	-
Intermedio 309	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 308</p>	152 (47% basándose en CL/EM)	-

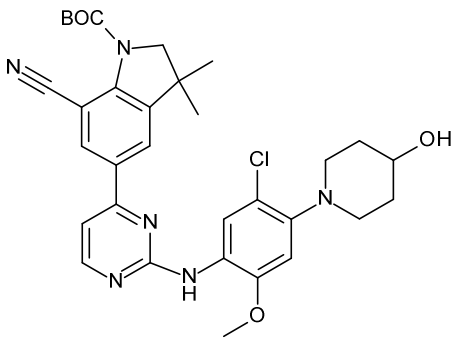
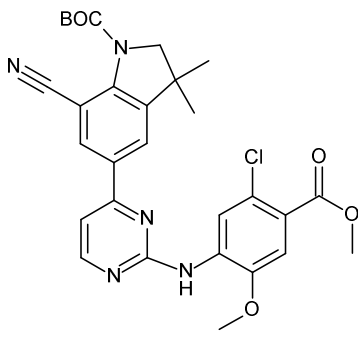
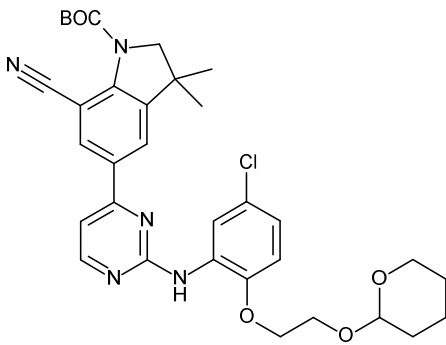
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 312	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 311</p>	111 (85% basándose en CL/EM)	Cuant.
Intermedio 315	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 314</p>	114 <i>aceite marrón</i> (87% basándose en CL/EM)	Cuant.
Intermedio 320	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 319</p>	113 <i>aceite marrón</i> (51% basándose en CL/EM)	Cuant.
Intermedio 323	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 322</p>	159 <i>sólido marrón</i> (45% basándose en CL/EM)	-

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 327	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 326</p>	153 <i>sólido marrón</i> (63% basándose en CL/EM)	-
Intermedio 330	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 329</p>	106 <i>sólido marrón</i> (84% basándose en CL/EM)	Cuant.
Intermedio 333	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 332</p>	81 <i>aceite marrón</i> (90% basándose en CL/EM)	Cuant.

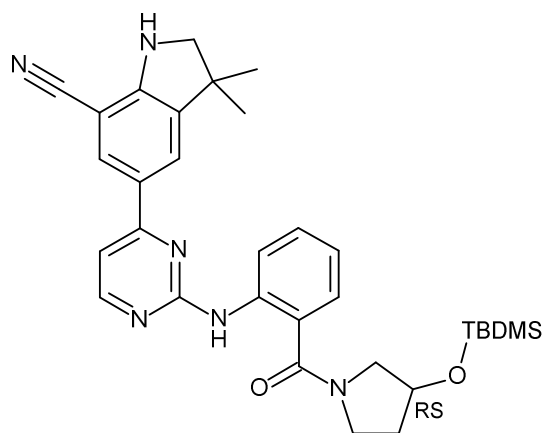
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 337	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 127</p>	210 (80% basándose en CL/EM)	75
Intermedio 338	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 123</p>	194	78
Intermedio 339	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 142</p>	182 (90% basándose en CL/EM)	70

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 342	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 341</p>	61 (66% basándose en CL/EM)	25
Intermedio 345	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 344</p>	505 (80% basándose en CL/EM)	59
Intermedio 346	 <p>A partir del intermedio 274 y 2-fluoro-3,5-dimetoxianilina</p>	273 (91% basándose en CL/EM)	81

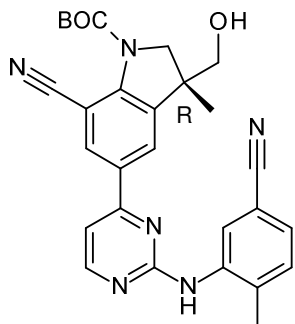
ES 2 775 449 T3

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 347	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 92</p>	559 (61% basándose en CL/EM)	62
Intermedio 352	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 351</p>	1306	84
Intermedio 353	 <p>A partir del intermedio 274 e intermedio 145</p>	81 <i>polvo amarillo</i> (86% basándose en CL/EM)	22

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 356	<p>A partir del intermedio 274 e intermedio 160</p>	151 <i>aceite amarillo</i> (89% basándose en CL/EM) 112 <i>aceite amarillo</i> (58% basándose en CL/EM)	27 13

Ejemplo A10Preparación del intermedio 362:

- 5 En un tubo sellado, se añadieron Pd(OAc)₂ (16.00 mg, 70.20 μmol) y BINAP (44.00 mg, 70.20 μmol) a una disolución previamente desgasificada de intermedio 361 (200.00 mg, 0.70 mmol), intermedio 360 (250.00 mg, 0.78 mmol) y Cs₂CO₃ (686.00 mg, 2.11 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y se calentó la mezcla de reacción a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que oscila entre 0 y 400 W durante 20 min. Se juntó la mezcla de reacción con otro lote (50.00 mg del intermedio 361) para el tratamiento final, se diluyó con EtOAc y se vertió sobre agua. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 80:20 hasta 60:40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 168 mg del intermedio 362 (rendimiento del 34%).
- 10

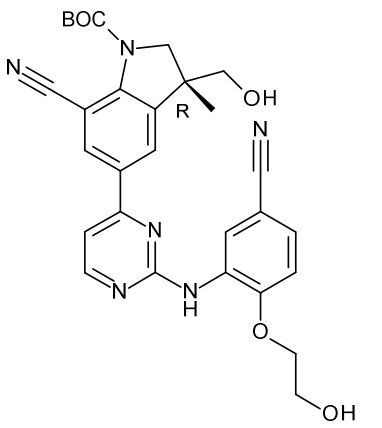
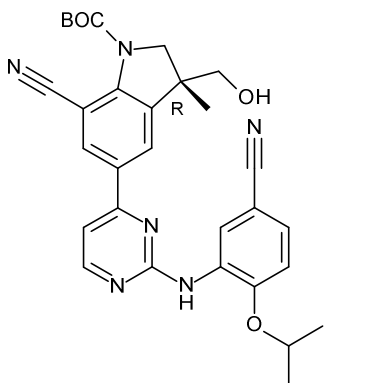
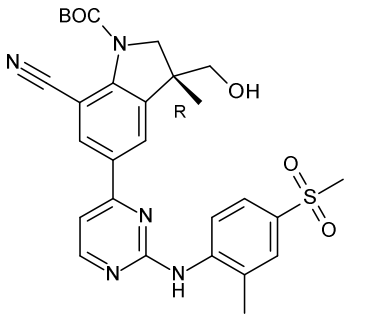
Ejemplo A11Preparación del intermedio 10R:

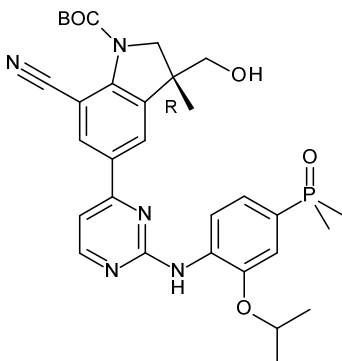
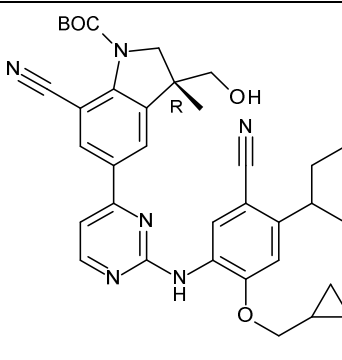
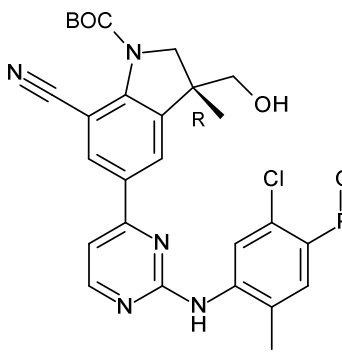
Método E

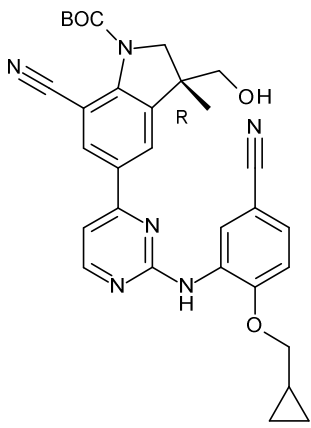
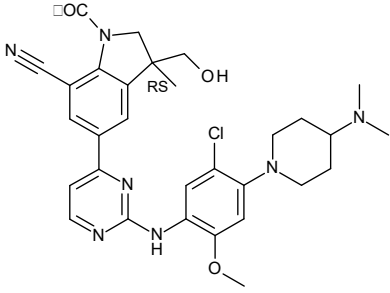
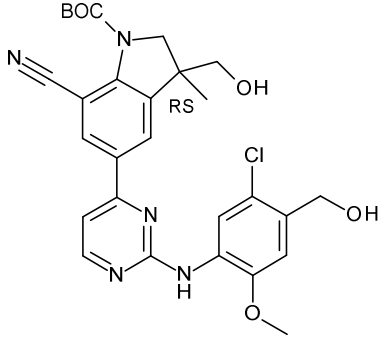
- 5 Se agitó una mezcla de intermedio 9R (5.30 g, 8.68 mmol) y TBAF (1 M en THF, 17.3 mL, 17.35 mmol) en Me-THF (90 mL) a ta durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 , se diluyó con EtOAc y después con una disolución saturada de NaCl (para ayudar a la decantación). Se decantó la fase orgánica, se lavó de nuevo con disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 (+ 100 mL de una disolución saturada de NaCl), después con una disolución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se recogió el residuo con CH_3CN y se filtró el precipitado y se secó para dar 2.72 g del intermedio 10R (rendimiento del 63%).

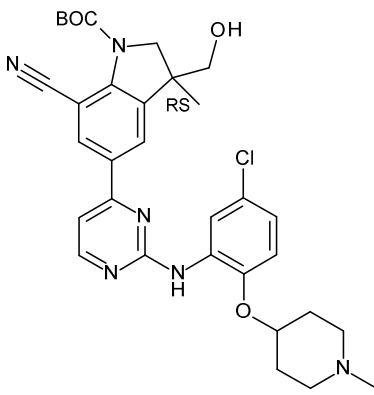
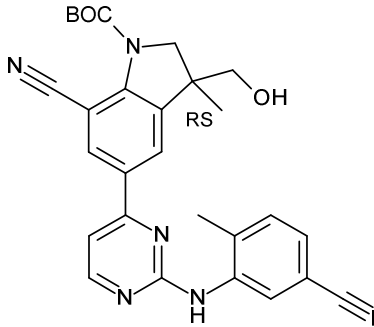
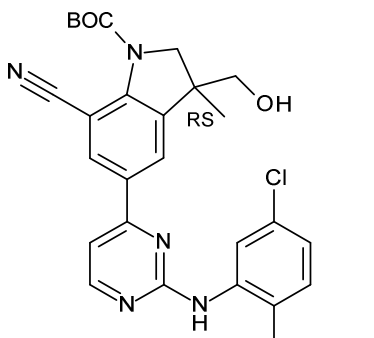
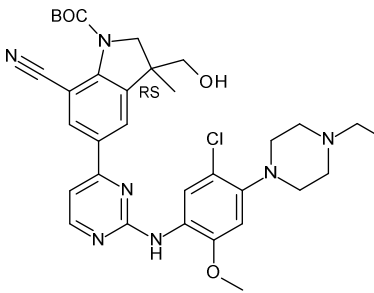
Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo tal como se describe en el método E partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes del método de referencia se indican en la columna 'método'.

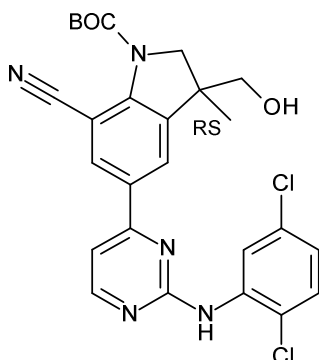
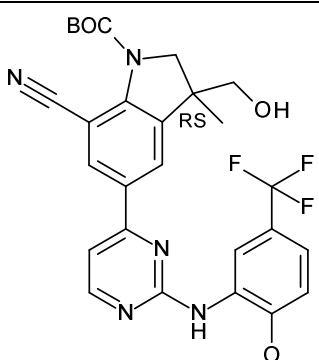
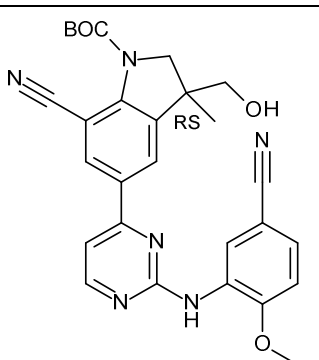
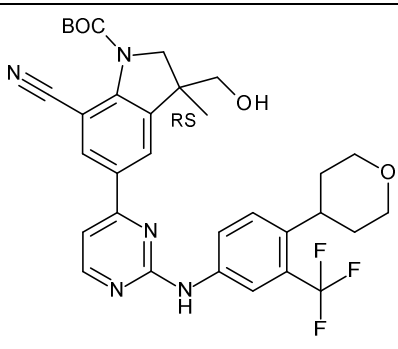
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 30	<p>A partir del intermedio 29</p>	270 (95% de pureza basándose en CL/EM)	98	E

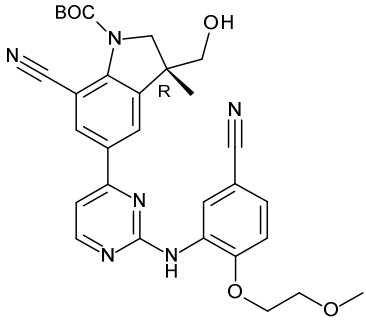
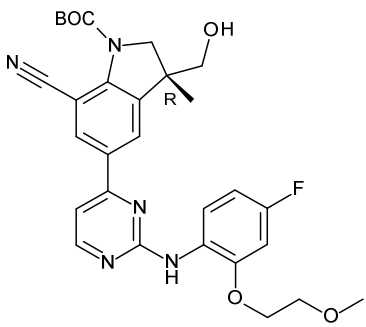
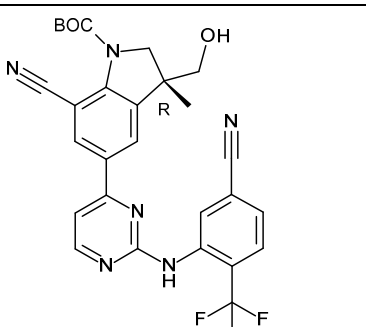
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 35	 <p>A partir del intermedio 33</p>	560 (97% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>polvo amarillo</i>	84	E
Intermedio 62	 <p>A partir del intermedio 61</p>	373 (90% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>polvo amarillo</i>	93	E
Intermedio 64	 <p>A partir del intermedio 63</p>	267	Cuant.	E con 1.4 equiv. de TBAF

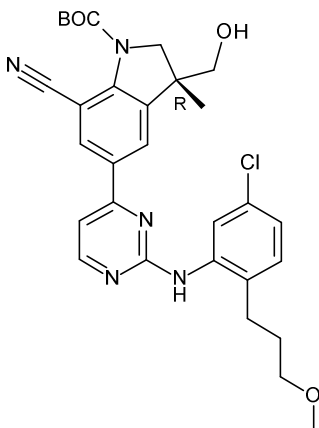
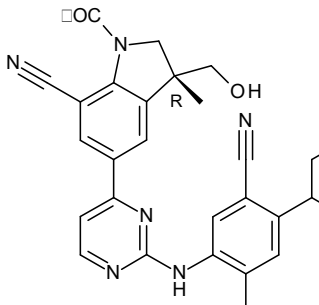
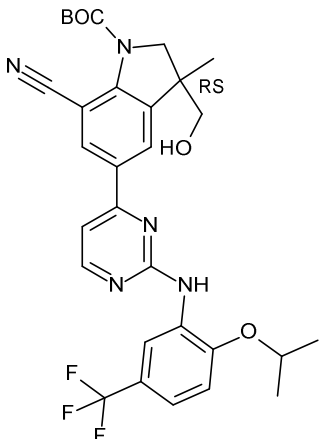
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 70	 <p>A partir del intermedio 68</p>	893 <i>espuma blanquecina</i>	97	E con 1 equiv. de TBAF
Intermedio 75	 <p>A partir del intermedio 74</p>	887	60	E con 1.7 equiv. de TBAF
Intermedio 78	 <p>A partir del intermedio 77</p>	952 (90% pureza evaluado mediante CL/EM) <i>espuma blanca</i>	56	E con 1 equiv. de TBAF

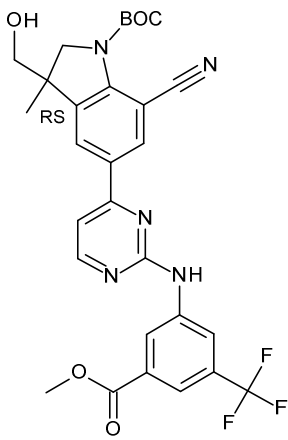
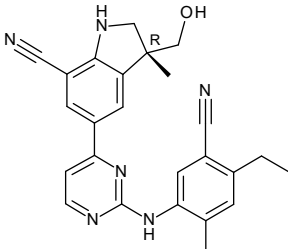
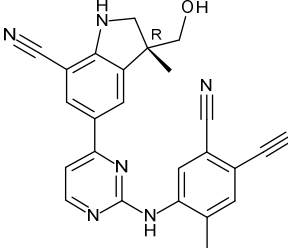
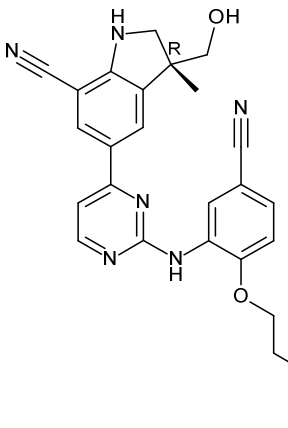
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 80	 <p>A partir del intermedio 79</p>	653 <i>polvo amarillo</i>	86	E
Intermedio 90	 <p>A partir del intermedio 89</p>	182 <i>aceite marrón</i>	-	E con THF como disolvente y 1 equiv. de TBAF
Intermedio 97	 <p>A partir del intermedio 96</p>	272 <i>sólido naranja</i>	-	E con THF como disolvente y 1 equiv. de TBAF

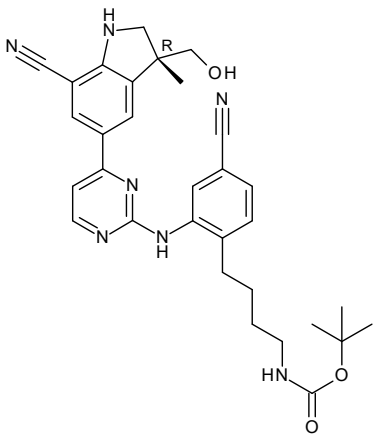
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 101	 <p>A partir del intermedio 100</p>	302 <i>aceite amarillo</i>	-	E con THF como disolvente y 1 equiv. de TBAF
Intermedio 103	 <p>A partir del intermedio 102</p>	289	-	E con THF como disolvente y 1.1 equiv. de TBAF
Intermedio 106	 <p>A partir del intermedio 105</p>	390 <i>sólido amarillo</i>	-	E con THF como disolvente y 1.1 equiv. de TBAF
Intermedio 111	 <p>A partir del intermedio 110</p>	246 (68% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>aceite oscuro</i>	Cuant.	E con THF como disolvente y 1 equiv. de TBAF

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 113	 <p>A partir del intermedio 112</p>	424 <i>sólido amarillo</i>	-	E con THF como disolvente y 1.1 equiv. de TBAF
Intermedio 115	 <p>A partir del intermedio 114</p>	323 (77% pureza evaluado mediante CL/EM)	de Cuant.	E con THF como disolvente y 1.1 equiv. de TBAF
Intermedio 117	 <p>A partir del intermedio 116</p>	298 <i>sólido amarillo</i>	Cuant.	E con THF como disolvente y 1.2 equiv. de TBAF
Intermedio 132		289 P.F. (K) = 203 °C	59	E con THF como disolvente y 1.2 equiv. de TBAF

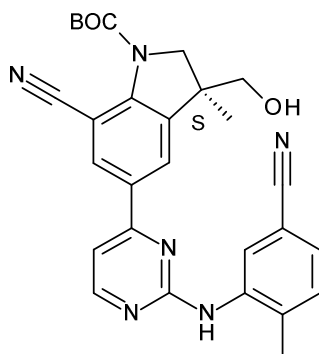
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
	A partir del intermedio 131			
Intermedio 229	 <p>A partir del intermedio 228</p>	3350	-	E y 1.2 equiv. de TBAF
Intermedio 241	 <p>A partir del intermedio 240</p>	406	99	E
Intermedio 243	 <p>A partir del intermedio 242</p>	313	73	E

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 248	 <p>A partir del intermedio 247</p>	227	82	E con 1.2 equiv. de TBAF
Intermedio 262	 <p>A partir del intermedio 261</p>	373 <i>polvo amarillo</i>	81	E
Intermedio 266	 <p>A partir del intermedio 265</p>	234	56	E

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 270	 <p>A partir del intermedio 269</p>	230	46	E con THF y 1.9 equiv. de TBAF
Intermedio 461	 <p>A partir del intermedio 459</p>	84	48	E con 1.1 equiv. de TBAF
Intermedio 464	 <p>A partir del intermedio 463</p>	263	49	E con 1.1 equiv. de TBAF
Intermedio 482bis	 <p>A partir del intermedio 482</p>	63	17	con 0.5 equiv. de TBAF

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 487	 <p>A partir del intermedio 486</p>	460	100	

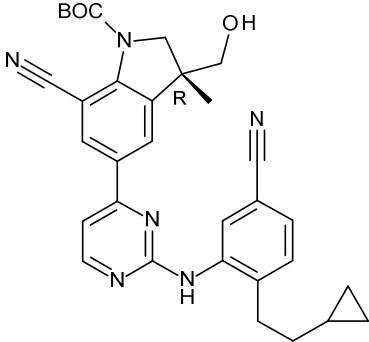
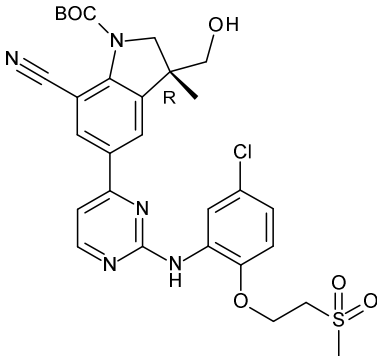
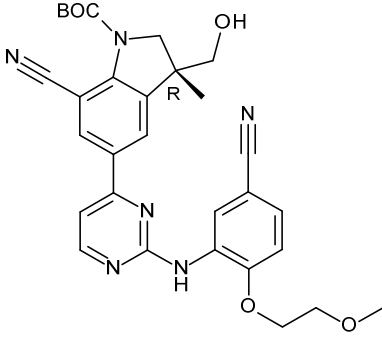
Ejemplo A12

Preparación del intermedio 225:

5 Se añadió TBAF (sobre gel de sílice 1.5 mmol/g) (1.08 g, 1.62 mmol) a una disolución de intermedio 224 (329.00 mg, 0.54 mmol) en Me-THF (13.5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Al siguiente día, se comprobó la reacción y había terminado. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, dos veces con agua y NaCl. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se juntó el residuo (300 mg) con otro lote (400 mg) para la purificación. Se purificaron ambos productos en bruto mediante

10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 96:4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 632 mg del intermedio 225 (polvo rosa claro).

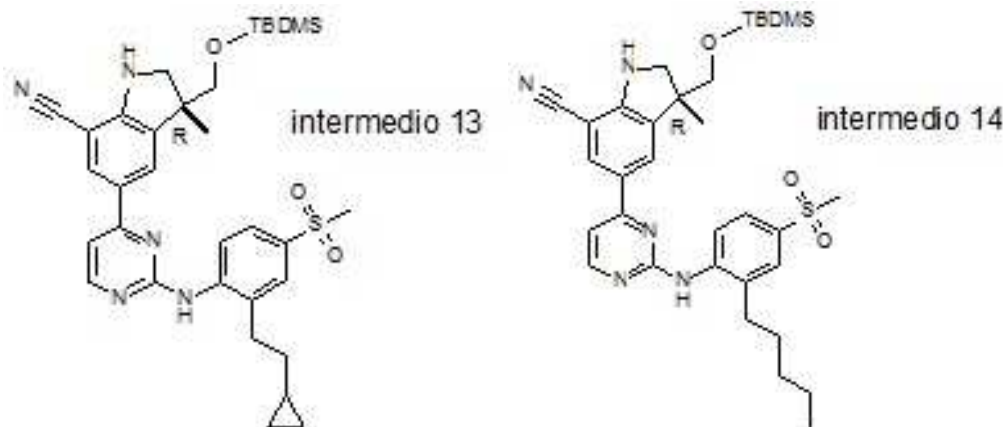
Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo comenzando como el que se usó para la preparación del intermedio 225 a partir de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 39	 <p>A partir del intermedio 38</p>	310 (94% de pureza evaluado mediante CL/EM) Procedimiento con 4 equiv. de TBAF	48
Intermedio 206	 <p>A partir del intermedio 205</p>	91 Procedimiento con 6 equiv. de TBAF	58
Intermedio 229	 <p>A partir del intermedio 228</p>	227	68

Ejemplo A13

Preparación del intermedio 13 e intermedio 14:

Método F

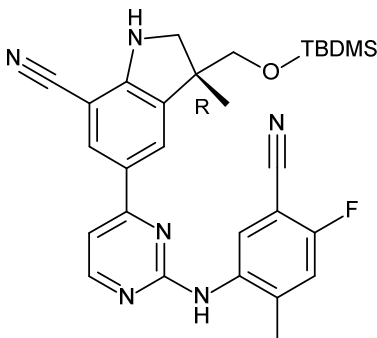
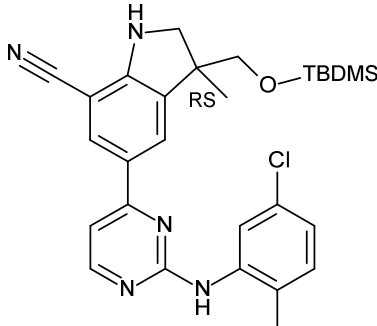
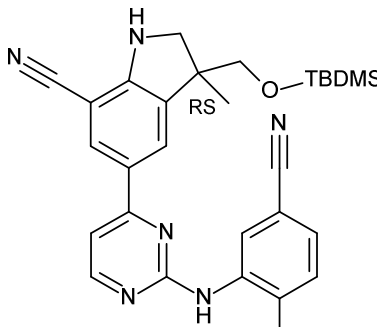
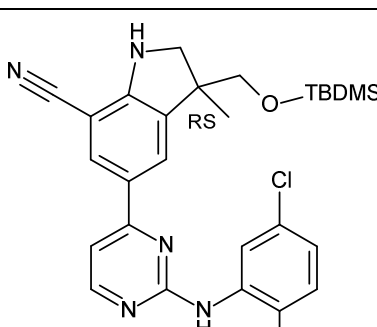


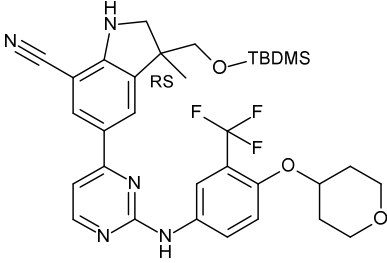
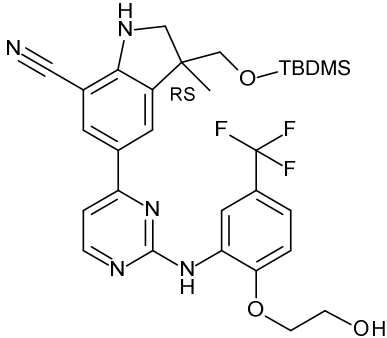
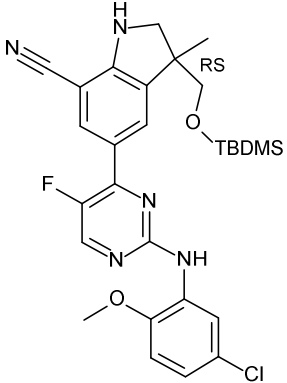
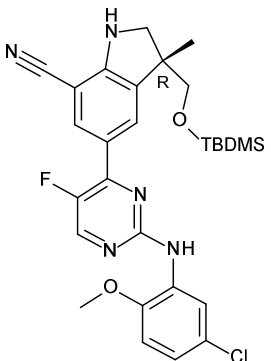
- 5 A una disolución de intermedio 11 e intermedio 12 (85/15) (1.11 g, 1.55 mmol) en DCM (35 mL), se le añadió TFA (3.50 mL, 45.70 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Se diluyó la mezcla con DCM y se vertió en una disolución acuosa de NaHCO₃. Se separaron las fases orgánicas y acuosas. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se purificó el residuo (960 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 50 g, carga seca sobre Celite®, fase móvil: heptano/EtOAc/MeOH, gradiente de desde el 85% de heptano, el 15% de EtOAc/MeOH (9:1) hasta el 60% de heptano, el 40% de EtOAc/MeOH (9:1)). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 695 mg de una mezcla de intermedio 13 e intermedio 14 (85/15) (rendimiento del 73%).
- 10

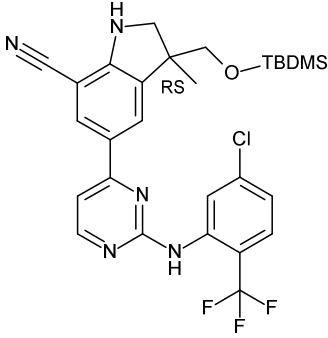
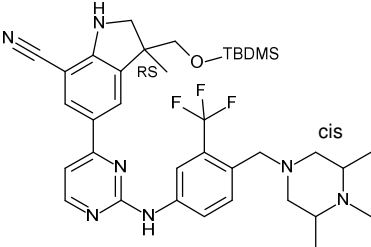
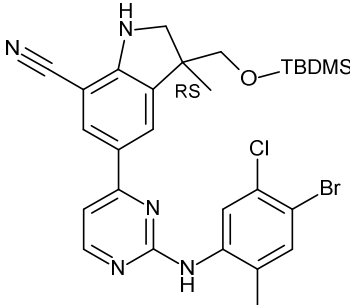
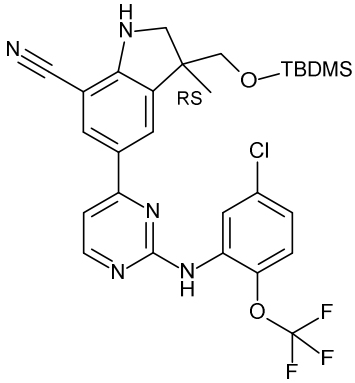
Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo tal como se describe en el método F partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes del método de referencia se indican en la columna 'método'.

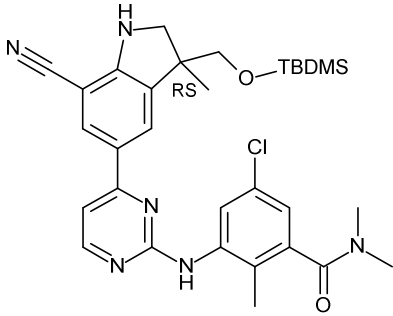
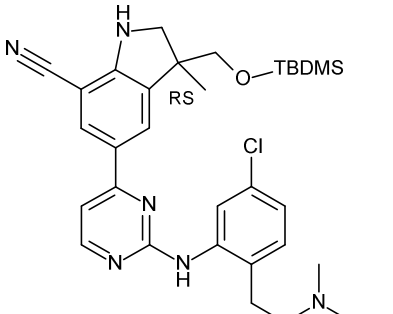
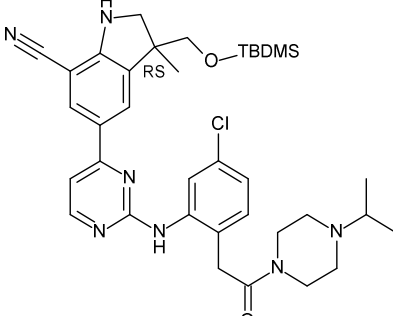
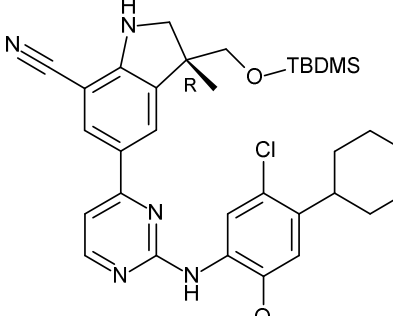
15

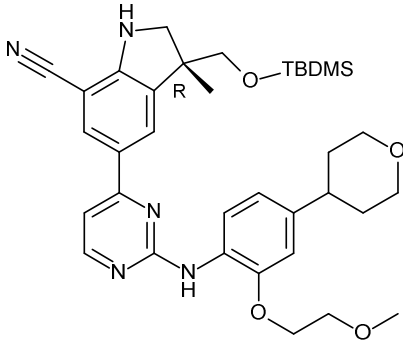
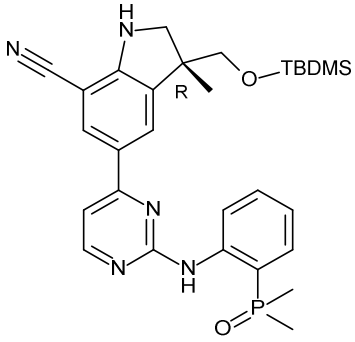
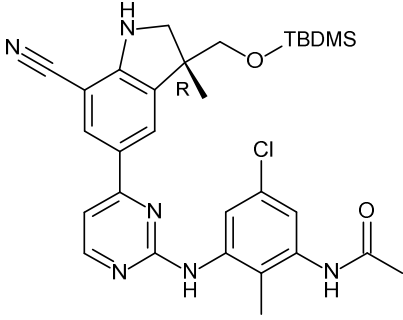
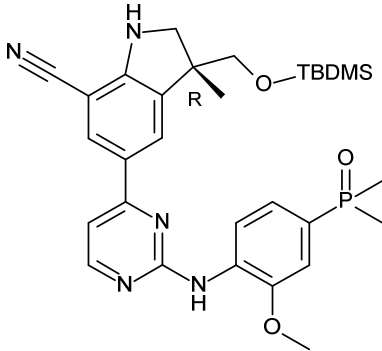
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 19	<p>A partir del intermedio 18</p>	403 <i>espuma naranja</i>	-	F

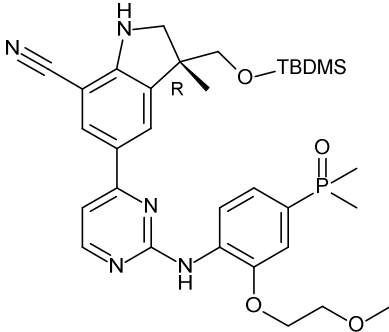
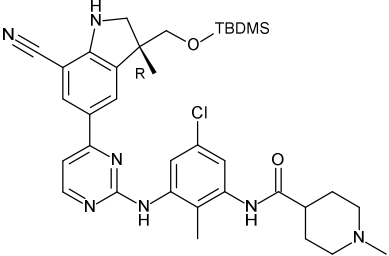
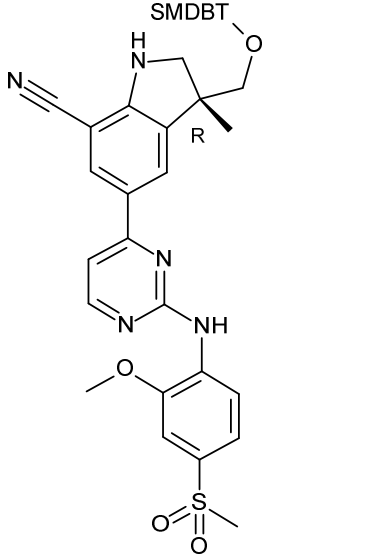
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 46	 <p>A partir del intermedio 45</p>	500 (67% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>sólido amarillo pálido</i>	67	F con DCM/TFA (6:1, v/v)
Intermedio 107	 <p>A partir del intermedio 105</p>	363 <i>sólido blanco</i>	51	F con DCM/TFA (5:1, v/v)
Intermedio 119	 <p>A partir del intermedio 118</p>	251 (83% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>sólido amarillo</i>	63	F con DCM/TFA (7:1, v/v)
Intermedio 121		176 (34% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>espuma blanca</i>	34	F con DCM/TFA (4:1, v/v)

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
	A partir del intermedio 120			
Intermedio 136	 <p>A partir del intermedio 135</p>	97 P.F. (K) = 224 °C	66	F con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 140	 <p>A partir del intermedio 139</p>	195	74	F con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 170	 <p>A partir del intermedio 169</p>	145 (96% pureza evaluado mediante CL/EM)	42	F con T = 5 °C con DCM/ TFA (9:1, v/v)
Intermedio 172		133	38	F con T = 5 °C con DCM/ TFA (9:1, v/v)

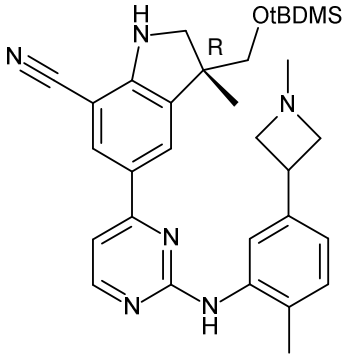
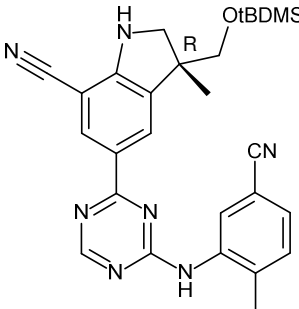
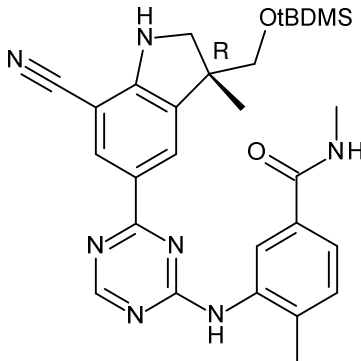
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
	A partir del intermedio 171			
Intermedio 174	 <p>A partir del intermedio 173</p>	207	58	F con T = 5 °C con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 180	 <p>CIS</p> <p>A partir del intermedio 179</p>	231	-	F con T = 0- 5 °C con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 182	 <p>A partir del intermedio 181</p>	104 (70% pureza evaluado mediante CL/EM)	67 de	F con T = 0- 5 °C con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 184	 <p>A partir del intermedio 183</p>	337	77	F con T = 0- 5 °C con DCM/ TFA (4:1, v/v)

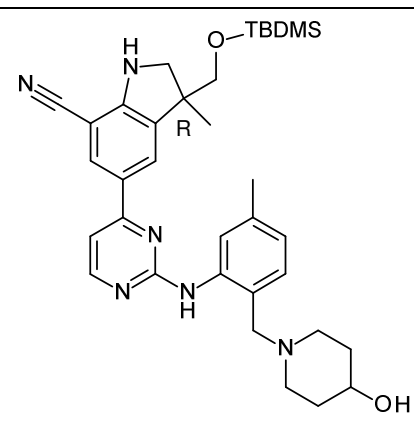
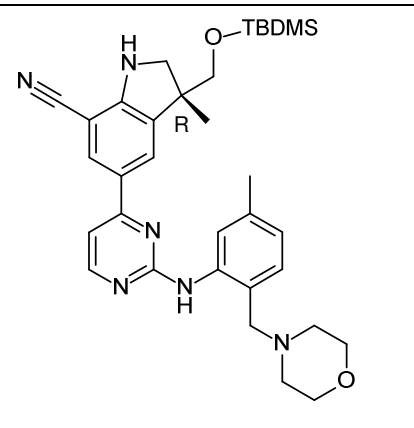
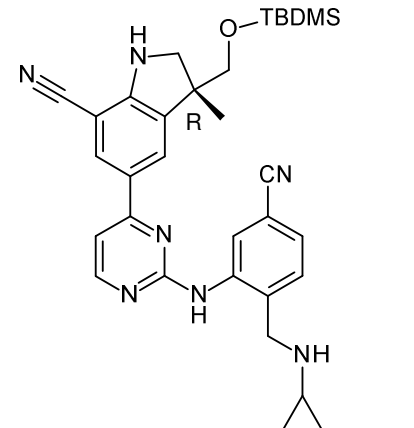
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 188	 <p>A partir del intermedio 187</p>	213	60	F con T =0- 5 °C con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 191	 <p>A partir del intermedio 190</p>	384 (65% pureza evaluado mediante CL/EM)	de 49	F con T =0- 5 °C con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 194	 <p>A partir del intermedio 193</p>	252 (97% pureza evaluado mediante CL/EM)	de 96	F con T =0- 5 °C con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 204	 <p>A partir del intermedio 203</p>	168 <i>sólido blanco</i>	57	F con DCM/ TFA (6:1, v/v)

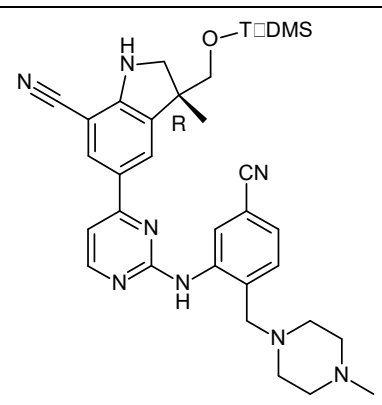
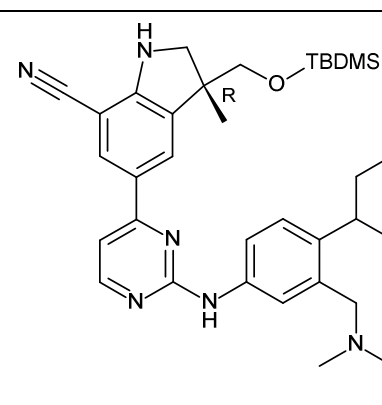
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 211	 <p>A partir del intermedio 210</p>	207 <i>espuma blanca</i>	48	F con DCM/ TFA (7:1, v/v)
Intermedio 213	 <p>A partir del intermedio 212</p>	240 <i>sólido naranja</i>	65	F con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 219	 <p>A partir del intermedio 218</p>	179	54	F con T = 0 °C con DCM/ TFA (6:1, v/v)
Intermedio 223	 <p>A partir del intermedio 222</p>	324	76	F con DCM/ TFA (4:1, v/v)

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 233	 <p>A partir del intermedio 232</p>	349 <i>sólido amarillo</i>	76	F con DCM/ TFA (7:1, v/v)
Intermedio 237	 <p>A partir del intermedio 236</p>	132 (81% de pureza evaluado mediante CL/EM)	73	F con T = 0 °C con DCM/ TFA (6:1, v/v)
Intermedio 253	 <p>A partir del intermedio 252</p>	221	65	F con DCM/ TFA (17:1, v/v)

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 459	<p>A partir del intermedio 458</p>	213	44	F Con T = 5°C con DCM/ TFA (7:1, v/v)
Intermedio 460	<p>A partir del intermedio 458</p>	91	22	F Con T = 5°C con DCM/ TFA (7:1, v/v)
Intermedio 506	<p>A partir del intermedio 505</p>	370	Cuant. 69% de pureza (CLEM)	F con DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 509	<p>A partir del intermedio 508</p>	85	83% 81% de pureza (CLEM)	F con DCM/ TFA (4:1, v/v)

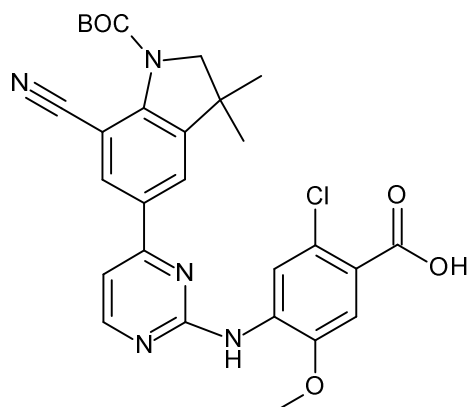
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 538	 <p>A partir del intermedio 537</p>	355	89%	F con DCM/ TFA (5:1, v/v)
Intermedio 545	 <p>A partir del intermedio 544</p>	1100	94% 43% de pureza (CL/EM)	F con DCM/ TFA (9:1, v/v)
Intermedio 548	 <p>A partir del intermedio 547</p>	473	77% 77% de pureza (CLEM)	F con DCM/ TFA (8:1, v/v)

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 569	 <p>A partir del intermedio 658</p>	260	56	F con T = 0°C y DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 573	 <p>A partir del intermedio 572</p>	210	58	F con T = 0°C y DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 585	 <p>A partir del intermedio 584</p>	98	89	F con T = 0°C y DCM/ TFA (5:1, v/v)

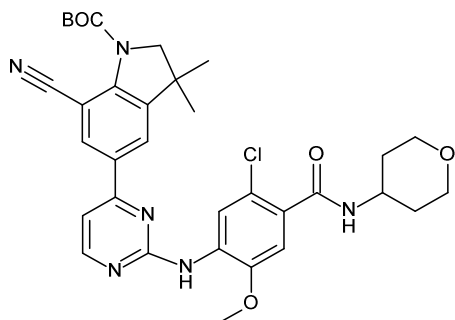
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	Método
Intermedio 589	 <p>A partir del intermedio 588</p>	270	100	F con T = 0°C y DCM/ TFA (4:1, v/v)
Intermedio 634	 <p>A partir del intermedio 633</p>	166 61% de pureza basándose en CL/EM	-	F con DCM/ TFA (18:1, v/v) durante 15 horas

Ejemplo A14

Preparación del intermedio 354:

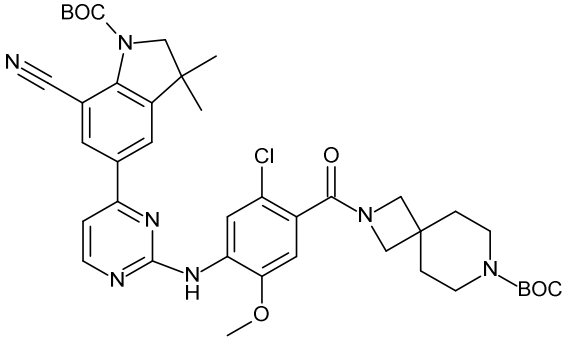
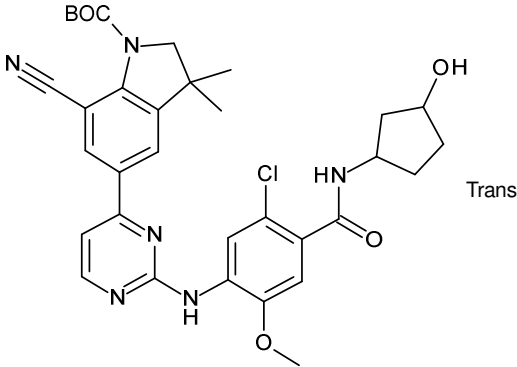
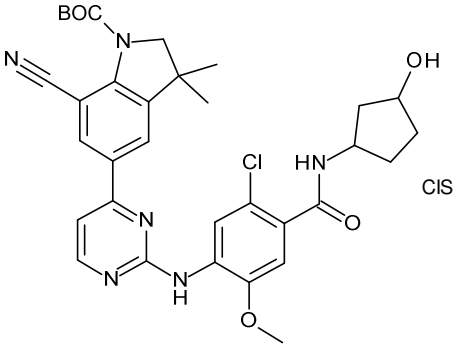


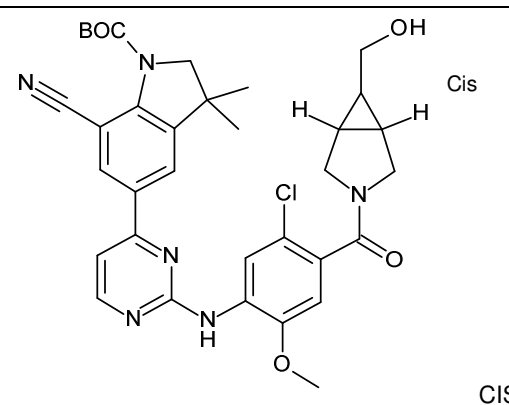
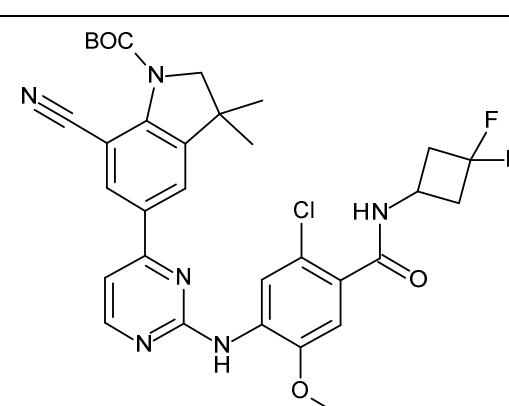
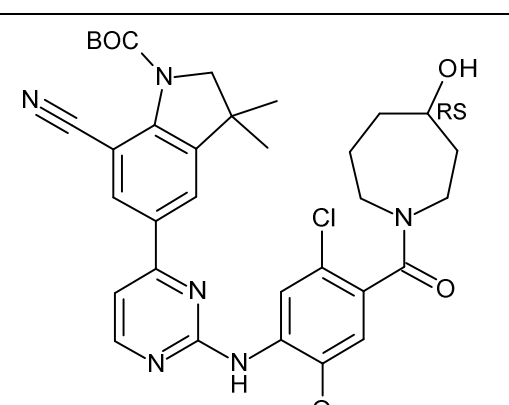
- 5 En un matraz de fondo redondo, se diluyó intermedio 352 (0.10 g, 0.18 mmol) en una mezcla de THF (1 mL) y agua (1 mL). Entonces, se añadió LiOH (37.90 mg, 0.89 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 h 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se acidificó con HCl acuoso 1 M. Se separó la fase orgánica rápidamente (para evitar cualquier escisión de boc), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar 98 mg del intermedio 354 (rendimiento cuant.). Se empleó intermedio 354 directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
- 10

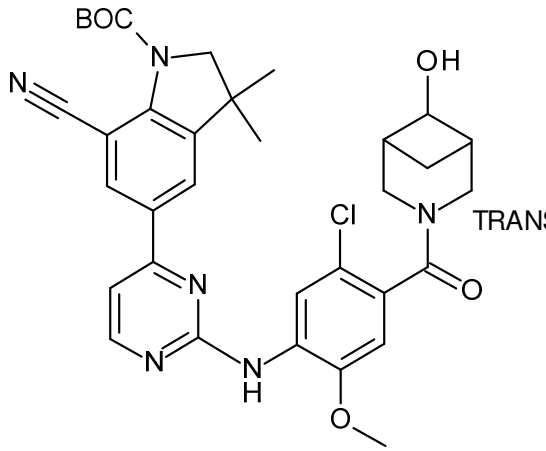
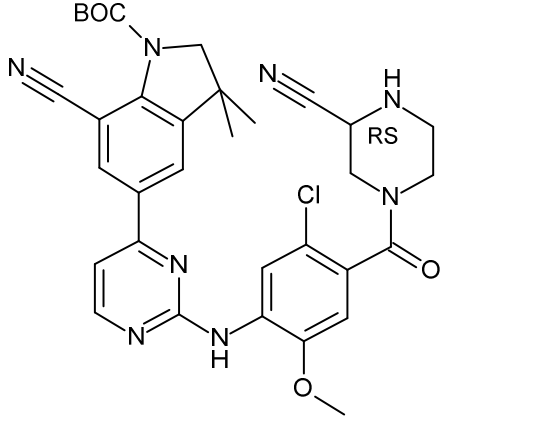
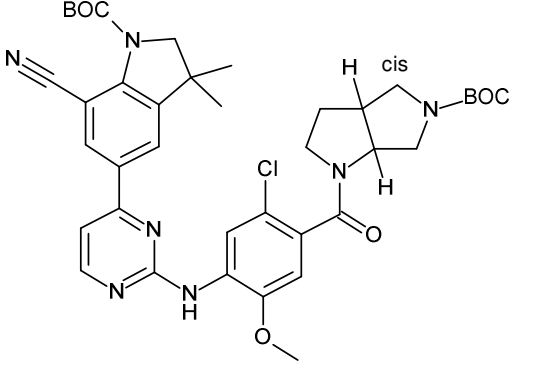
Preparación del intermedio 355:

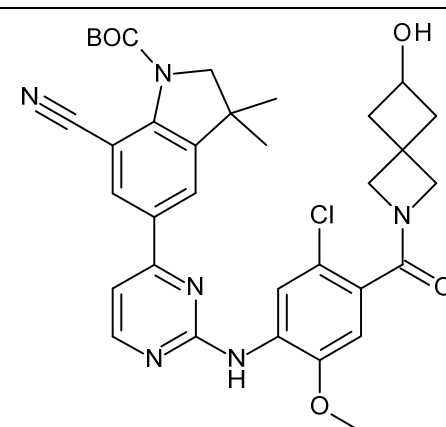
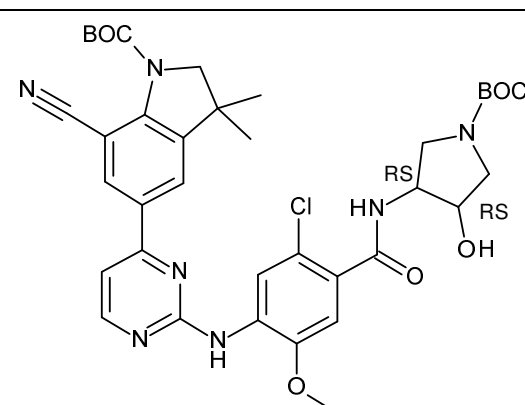
- 5 En un matraz de fondo redondo, se diluyeron intermedio 354 (98.00 mg, 0.18 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (18.60 mg, 0.18 mmol) en DMF (2.5 mL) a ta. Entonces, se añadieron HATU (135.00 mg, 0.36 mmol) y DIEA (92.10 μ L, 0.53 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 12 h. Entonces, se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc, y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 irregular, 24 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 95:5). Se mezcló la fracción que contiene el producto y se concentró para proporcionar 80 mg del intermedio 355 (rendimiento del 71%).
- 10 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 355 partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número intermedio	del Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 357	<p>A partir del intermedio 354 y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina</p>	160 (70% de pureza basándose en CL/EM)	68
Intermedio 364		126	65

Número del intermedio	del Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 354 y oxalato de 6-Boc-2,6-diazaspiro[3.5]nonano		
Intermedio 365	 <p>A partir del intermedio 354 y clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p>	90	46
Intermedio 366	 <p>TRANS</p> <p>A partir del intermedio 354 y (1S,3S)-3-aminociclopentanol</p>	120	62
Intermedio 367	 <p>CIS</p> <p>A partir del intermedio 354 y cis-3-aminociclopentanol</p>	140	86

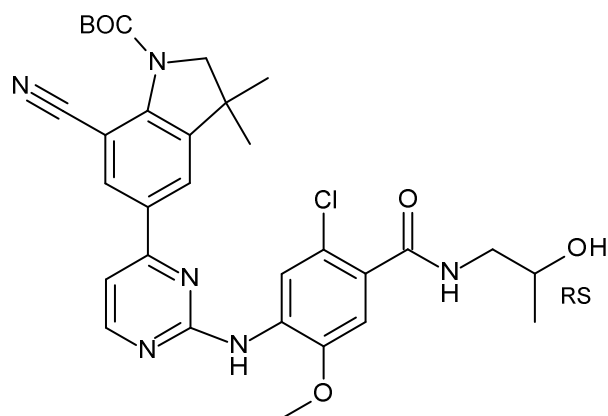
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 368	 <p style="text-align: center;">CIS</p> <p>A partir del intermedio 354 y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-metanol</p>	150 (86% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido amarillo</i>	86
Intermedio 369	 <p>A partir del intermedio 354 y clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina</p>	110 (97% de pureza basándose en CL/EM)	61
Intermedio 370	 <p>A partir del intermedio 354 y 4-hidroxihexametilenimina</p>	160 (94% de pureza basándose en CL/EM)	92

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 371	 <p>TRANS</p> <p>A partir del intermedio 354 y clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ol</p>	150 (86% de pureza basándose en CL/EM)	79
Intermedio 372	 <p>A partir del intermedio 354 y 2-cianopiperazina</p>	170 (43% de pureza basándose en CL/EM)	39
Intermedio 373	 <p>CIS</p> <p>A partir del intermedio 354 y ácido cis-pirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxílico, éster hexahidro-, 1,1-dimetiletílico</p>	130 (86% de pureza basándose en CL/EM)	68

Número del intermedio	del Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 374	 <p>A partir del intermedio 354 y 2-azaspiro[3.3]heptan-6-ol</p>	200 (38% de pureza basándose en CL/EM)	46
Intermedio 375 (mezcla de diaestereoisómeros sin separar)	 <p>A partir del intermedio 354 y trans-3-amino-1-boc-4-hidroxipirrolidina</p>	120 (96% de pureza basándose en CL/EM) <i>aceite amarillo</i>	58

Ejemplo A15

Preparación del intermedio 363:

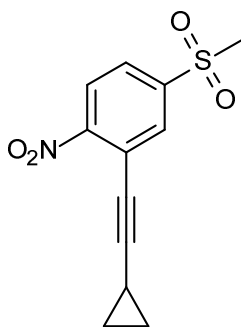


- 5 En un matraz de fondo redondo, se mezclaron intermedio 354 (0.10 g, 0.17 mmol) y amino-2-propanol (14.60 μ L, 0.19 mmol) en DMF (2.33 mL). Entonces, se añadieron EDC-HCl (53.1 mg, 0.34 mmol) y DIEA (147.00 μ L, 0.85 mmol) y

- se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Como la conversión era muy baja, se añadieron HATU (0.13 g, 0.34 mmol) y DIEA (2 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante 48 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica una vez con agua, después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 96:4). Se mezclaron las fracciones que contienen el producto y se concentraron para proporcionar 81 mg del intermedio 363 (rendimiento del 78%).

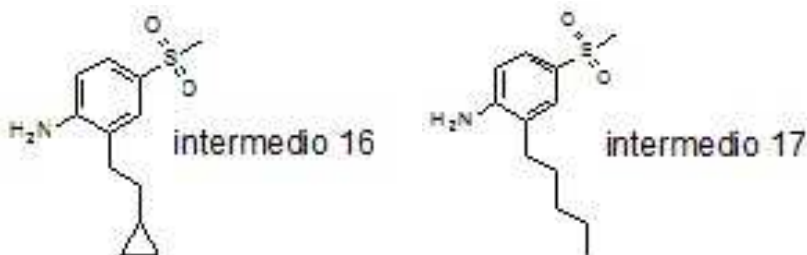
Ejemplo A16

Preparación del intermedio 15:

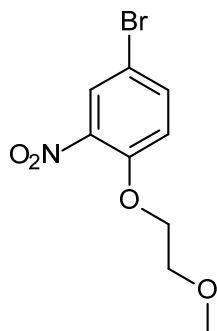


- En un reactor de Schlenck, se purgó una mezcla de 2-bromo-4-(metilsulfonyl)anilina (2.00 g, 8.00 mmol), etinilciclopropano (1.06 g, 16.00 mmol) y TEA (5.56 mL, 40.00 mmol) en DMF anhidro (40 mL) con N₂. Entonces, se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281.00 mg, 0.40 mmol) y Cul (152.00 mg, 0.80 mmol). Se purgó la mezcla con N₂ y se agitó a 100 °C durante 2 h. Entonces, se añadieron etinilciclopropano (1.06 g, 16.00 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281 mg, 0.4 mmol) y Cul (152.00 mg, 0.80 mmol) adicionales. Se purgó la mezcla con N₂ y se agitó a 100 °C durante 1 h. Entonces, se añadieron etinilciclopropano (1.06 g, 16.00 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281 mg, 0.4 mmol) y Cul (152.00 mg, 0.80 mmol) adicionales. Se purgó la mezcla con N₂ y se agitó a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta ta y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo (7 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 220 g, carga seca sobre Celite®, fase móvil: DCM/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 98:2). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 1.59 g del intermedio 15 (rendimiento del 84%, que contiene 2-bromo-4-(metilsulfonyl)anilina al 21% según ¹H RMN, sólido naranja).

Preparación del intermedio 16 y el intermedio 17:



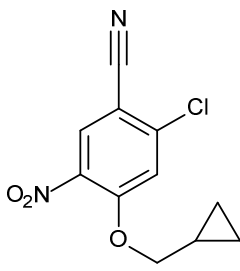
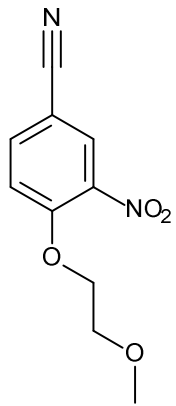
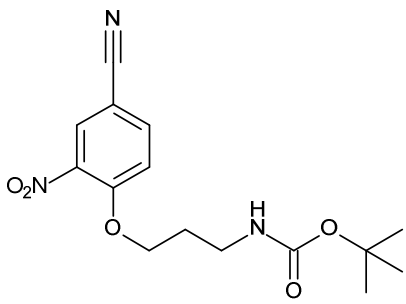
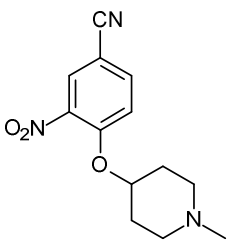
- En un tubo sellado, se añadieron una disolución de intermedio 15 (930.00 mg, 3.95 mmol), formiato de amonio (15.00 g, 237.14 mmol) y Pd/C (10 % en peso) (2.50 g, 2.37 mmol) en una mezcla de iPrOH (32 mL) y Me-THF (16 mL) y se agitó a 70 °C durante 30 min. Se filtró el producto en bruto a través de un lecho de Celite® y se lavó la torta con EtOAc y iPrOH. Se evaporó el filtrado a vacío y se recogió el aceite residual en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se extrajo mediante filtración y se concentró a vacío. Se purificó el residuo (880 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 50 g, carga seca sobre Celite®, fase móvil: heptano/EtOAc/MeOH, gradiente de desde el 85% de heptano, el 13.5% de EtOAc y el 1.5% de MeOH hasta el 30% de heptano, el 63% de EtOAc y el 7% de MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 552 mg de una mezcla de intermedio 16 e intermedio 17 (rendimiento del 58%, aceite amarillo pálido, 85/15 evaluando mediante ¹H RMN).

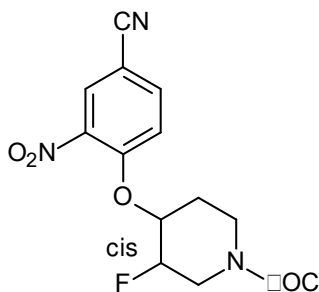
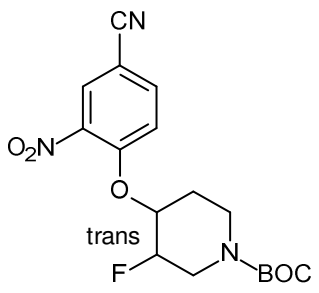
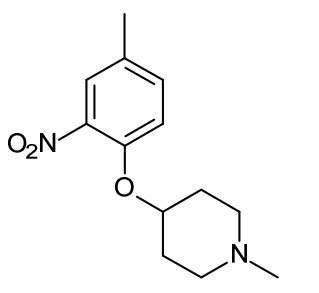
Ejemplo A17Preparación del intermedio 22:

5 A una disolución de 2-metoxietanol (721.00 μ L, 9.09 mmol) en THF (24 mL), se le añadió LiHMDS (1.5 M en tolueno, 6.06 mL, 9.09 mmol) gota a gota a 5 °C. Después de 30 min, se añadió rápidamente 4-fluoro-3-nitrobromobenceno (1.11 mL, 9.09 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta y se agitó durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se diluyó con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 , 120 g, 15-40 μ m, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 0:100). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 1.923 g del intermedio 22 (rendimiento del 77%).

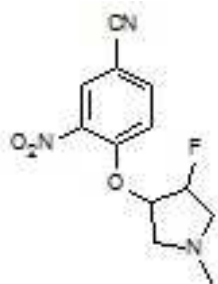
Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 22 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (g)'.

Número del intermedio	Estructura	Mass (g)	Rendimiento (%)
Intermedio 25	<p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobromobenceno</p>	2.02	82
Intermedio 50	<p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo</p>	3.90	99

Número del intermedio	Estructura	Mass (g)	Rendimiento (%)
Intermedio 71	 <p>A partir de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzotrile</p>	2.35 <i>sólido marrón</i> Procedimiento con Me-THF	93
Intermedio 226	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzotrile</p>	1.28 Procedimiento con Me-THF	96
Intermedio 480	 <p>A partir de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-propanol y 4-cloro-3-nitrobenzotrile</p>	10.67 Procedimiento con LiHMDS 1 N en THF	40
Intermedio 574	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzotrile y 4-hidroxi-1-metilpiperidina</p>	0.425 Procedimiento con Me-THF	54

Número del intermedio	Estructura	Mass (g)	Rendimiento (%)
Intermedio 601	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo y cis-1-boc-3-fluoro-4-hidroxipiperidina</p>	0.420 Procedimiento con LiHMDS (1 M en THF) en Me-THF.	92
Intermedio 607	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo y trans-1-boc-3-fluoro-4-hidroxipiperidina</p>	0.200 Procedimiento con LiHMDS (1 M en THF) en Me-THF	73
Intermedio 620	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrotolueno y 4-hidroxi-1-metilpiperidina</p>	0.273 Procedimiento en Me-THF	34

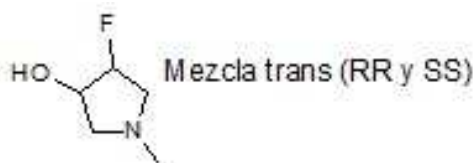
Preparación del intermedio 614 e intermedio 615



Intermedio 614: Trans A (RR o SS)
Intermedio 615: Trans B (SS o RR)

Se añadió una disolución de LiHMDS 1.5 M en THF (5.6 mL; 8.42 mmol) gota a gota a 5°C a una disolución de intermedio 614a (590 mg; 4.95 mmol) en Me-THF (18.4 mL). Después de 30 min, se añadió rápidamente 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (823 mg; 4.95 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada, una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (1.16 g; sólido amarillo) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, eluyente: desde el 98% de DCM, el 2% de MeOH, el 0.2% de NH₄OH hasta el 95% de DCM, el 5% de MeOH, el 0.5% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones que contienen los productos y se evaporó el disolvente para dar 486 mg de producto en trans racémico sólido amarillo (37%). Se purificó el producto en trans racémico mediante SFC quiral (Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, fase móvil: 95.7% de CO₂, MeOH al 4.3% (iPrNH₂ al 0.3%)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 177 mg (13%) del intermedio 614 (Trans A; RR o SS; eluido primero) y 174 mg (13%) del intermedio 615 (Trans B; SS o RR; eluido segundo).

Preparación del intermedio 614a:

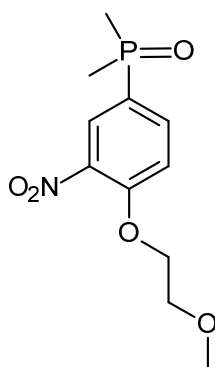


Se añadió formaldehído (10.6 mL; 141.3 mmol) a una mezcla de clorhidrato de trans-4-fluoro-3-hidroxipirrolidina (1 g; 7.06 mmol) y ácido acético (809 µL; 14.13 mmol) en metanol (55 mL) a ta. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 30 min, entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.74 g; 17.66 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h. se basificó la mezcla con una disolución de NaHCO₃ acuosa saturada a 5°C.

Se diluyó la mezcla con dietil éter y se lavó con disolución de NaHCO₃ acuosa saturada. Entonces, se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 veces) pero el intermedio 614a todavía estaba en la fase acuosa. Entonces, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 veces) pero el intermedio 614a todavía estaba en la fase acuosa. Después, se extrajo la fase acuosa con DCM (3 veces). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente a temperatura ambiente para dar 1.09 g del intermedio 614a como aceite volátil incoloro usado sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

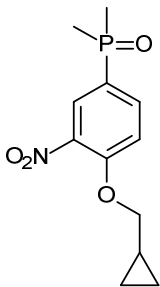
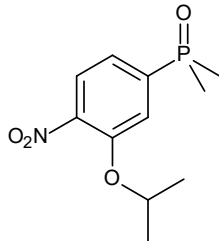
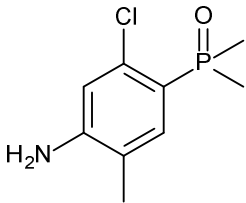
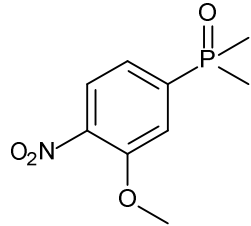
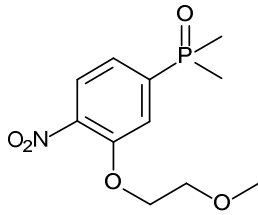
25 Ejemplo A18

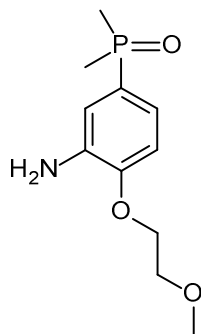
Preparación del intermedio 23:



En un tubo sellado, se purgó una disolución de intermedio 22 (500.00 mg, 1.81 mmol), óxido de dimetilfosfina (167.00 mg, 1.99 mmol) y K₃PO₄ (423.00 mg, 1.99 mmol) en DMF anhidro (7.5 mL) con N₂. Entonces, se añadieron Pd(OAc)₂ (40.70 mg, 0.18 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (105 mg, 0.18 mmol). Se purgó la mezcla con N₂ y se agitó a 130 °C durante 3 h. Se realizó la reacción dos veces con la misma cantidad del intermedio 22. Se combinaron los 2 lotes. Se filtró la mezcla resultante sobre un lecho de Celite® y se lavó la torta con EtOAc. Se evaporó el filtrado a vacío para dar un aceite marrón. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 80 g, carga seca sobre Celite®, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 99.5:0.5 hasta 95:5). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 0.895 g del intermedio 23 (rendimiento del 90%, aceite naranja).

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 23 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa'.

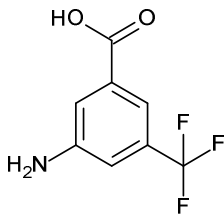
Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 26	 <p>A partir del intermedio 25</p>	569 mg	58
Intermedio 66	 <p>A partir del intermedio 65</p>	765 mg <i>goma naranja</i>	74
Intermedio 76	 <p>A partir de 4-bromo-5-cloro-2-metilanilina</p>	1 g <i>sólido blanco</i> Procedimiento con una temperatura de reacción = 150 °C	51
Intermedio 220	 <p>A partir de 4-bromo-2-metoxi-1-nitrobenzeno</p>	334 mg <i>sólido marrón</i> Procedimiento con una temperatura de reacción = 150 °C	68
Intermedio 230	 <p>A partir del intermedio 207</p>	552 mg <i>sólido rojo</i> Procedimiento con una temperatura de reacción = 150 °C	83

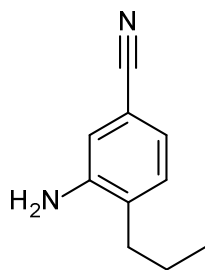
Preparación del intermedio 24:

5 A una disolución de intermedio 23 (877.00 mg, 3.21 mmol) en MeOH (23 mL), se le añadió níquel de Raney (19.00 mg, 0.32 mmol) bajo N₂. Se agitó la mezcla a ta bajo 1.5 bar de H₂ durante 3 h. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite® y se lavó la torta con EtOH. Se evaporó el filtrado a vacío para dar 726 mg del intermedio 24 (rendimiento del 93%).

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un comienzo análogo al que se usó para la preparación del intermedio 24 a partir de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa'.

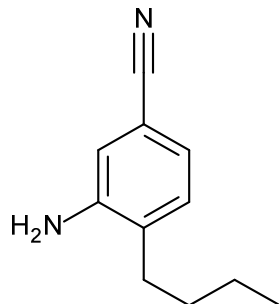
Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 27	<p>A partir del intermedio 26</p>	490 mg	97
Intermedio 134	<p>A partir del intermedio 133</p>	1.37 g Procedimiento con una presión de 3 bar de H ₂	94
Intermedio 156		2.1 g Procedimiento con una presión de 3 bar de H ₂	97

Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 155		
Intermedio 268	 <p>A partir del intermedio 267</p>	16.7 g Procedimiento con una presión de 3 bar de H ₂	100

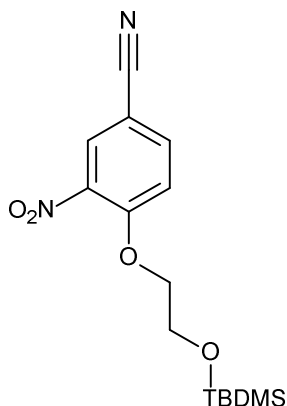
Ejemplo A19Preparación del intermedio 28:

- 5 A una disolución de 3-amino-4-yodobenzonitrilo (0.50 g, 2.05 mmol) en THF (10 mL), se le añadió una disolución desgasificada premezclada de Pd(*t*-Bu₃P)₂ (105 mg, 0.20 mmol) en una disolución de bromuro de n-propilzinc en THF (0.5 M, 8.20 mL, 0.41 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se añadió EtOAc. Se filtró el producto en bruto a través de un lecho de Celite® y se decantó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: heptano/EtOAc: gradiente de desde el 90% de heptano, el 10% de EtOAc hasta el 70% de heptano, el 30% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 250 mg del intermedio 28 (rendimiento del 76%).

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 28 partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 56	 <p>A partir de 3-amino-4-yodobenzonitrilo</p>	212 mg	59

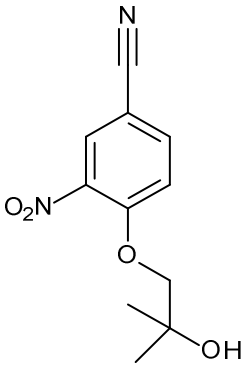
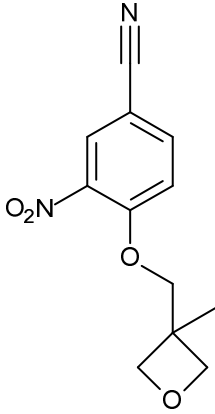
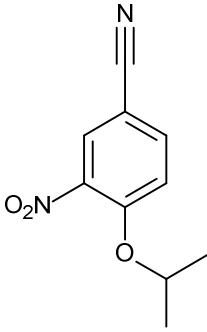
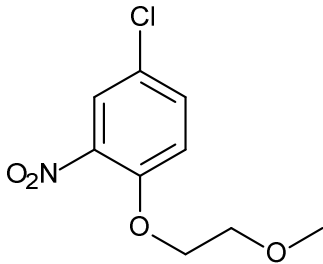
15

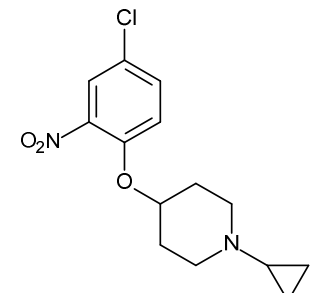
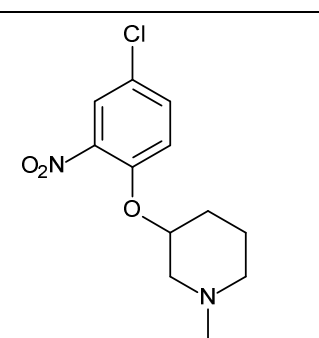
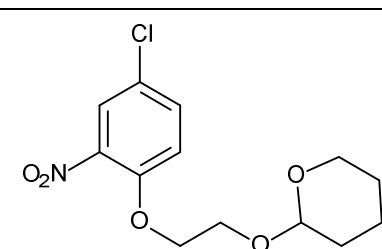
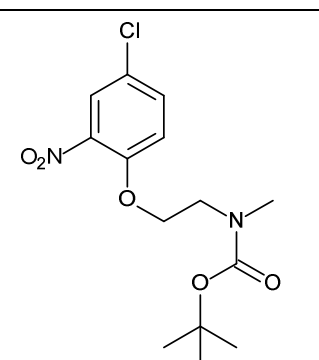
Ejemplo A20Preparación del intermedio 31:

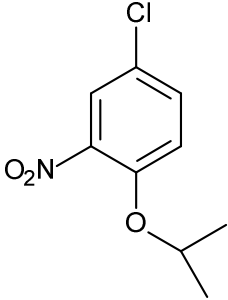
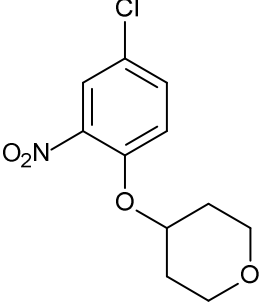
- 5 Se disolvieron 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (1.00 g, 6.02 mmol) y 2-(*tert*-butildimetilsiloxi)etanol (1.32 mL, 6.62 mmol) en THF destilado (7 mL) (para dar una disolución 0.1 - 0.2 M) bajo Ar y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota KHMDS (6.62 mL, 6.62 mmol) disuelto en THF destilado (5.3 mL) (para dar una disolución 0.5 M), dando como resultado un cambio de color de incoloro a oscuro. Se agitó esta disolución desde 0 °C hasta a lo largo de 3 h y entonces se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó una vez con NH₄Cl acuoso saturado. Se retroextrajo la fase acuosa una vez con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron.
- 10 Se purificó el residuo (1.5 g, aceite negro) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde el 100% de heptano, el 0% de EtOAc hasta el 70% de heptano, el 30% de EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.30 g del intermedio 31 (rendimiento del 15%, polvo naranja). Sin embargo, se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g, sólido depositado, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 70:30). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.659 g del intermedio 31 (rendimiento del 34%, polvo naranja) con un rendimiento global del 49%.
- 15

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 31 partiendo de los materiales de partida respectivos.

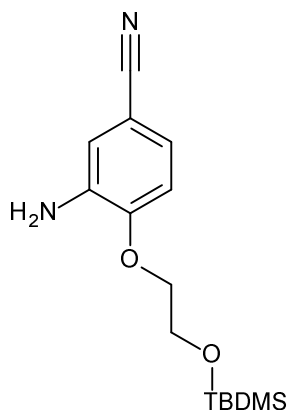
Número intermedio	del	Estructura	Mass (g)	Rendimiento (%)
Intermedio 40		<p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo</p>	1.354 <i>polvo amarillo</i>	44

Número intermedio del	Estructura	Mass (g)	Rendimiento (%)
Intermedio 47	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo</p>	1.636 <i>polvo amarillo</i>	76
Intermedio 53	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo</p>	0.922 <i>polvo naranja</i>	62
Intermedio 58	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo</p>	0.305 <i>polvo naranja</i>	34
Intermedio 122	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo</p>	0.514 <i>polvo naranja</i>	78

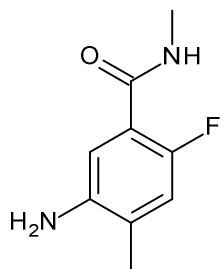
Número intermedio del	Estructura	Mass (g)	Rendimiento (%)
	A partir de 5-cloro-2-fluoro-nitrobenzotrilo		
Intermedio 126	 <p>A partir de 5-cloro-2-fluoro-nitrobenzotrilo</p>	0.515 <i>aceite naranja</i>	61%
Intermedio 141	 <p>A partir de 5-cloro-2-fluoro-nitrobenzotrilo</p>	0.578 <i>aceite amarillo claro</i>	75
Intermedio 144	 <p>A partir de 5-cloro-2-fluoro-nitrobenzotrilo</p>	1.159 <i>aceite amarillo claro</i>	64
Intermedio 159		0.999 (95% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>aceite amarillo claro</i>	51

Número del intermedio	Estructura	Mass (g)	Rendimiento (%)
	A partir de 5-cloro-2-fluoro-nitrobenzotrilo		
Intermedio 340	 <p>A partir de 5-cloro-2-fluoronitrobenzene</p>	0.545 <i>aceite naranja</i>	89
Intermedio 343	 <p>A partir de 5-cloro-2-fluoronitrobenzene</p>	0.653 <i>aceite incoloro</i>	89

Preparación del intermedio 32:



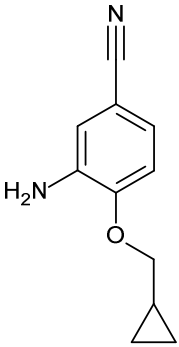
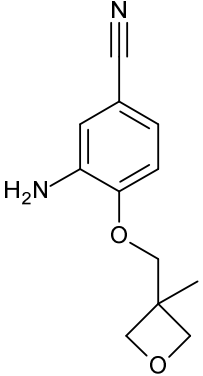
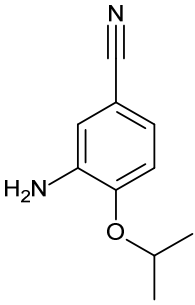
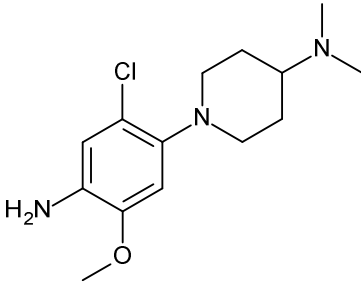
- 5 Se añadió polvo de hierro (0.83 g, 14.87 mmol) a una disolución de intermedio 31 (0.96 g, 2.97 mmol), NH₄Cl (0.64 g; 11.90 mmol) en EtOH (8.34 mL) y agua destilada (4.19 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de Celite® y se lavó con DCM. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 701 mg del intermedio 32 (rendimiento del 81%, aceite marrón).

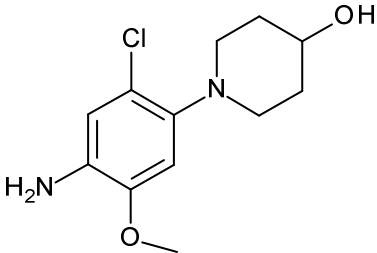
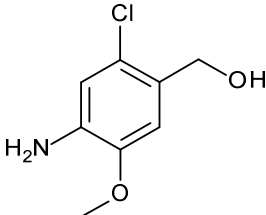
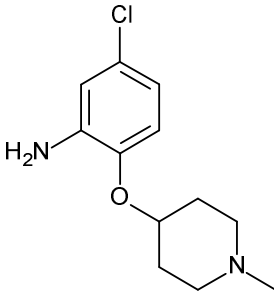
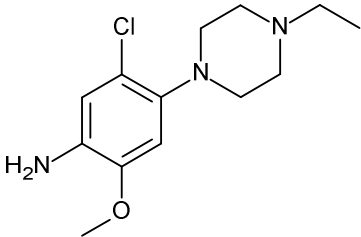
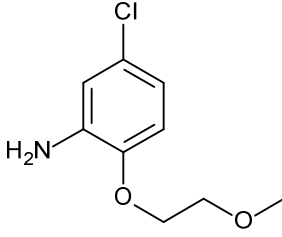
Preparación del intermedio 422:

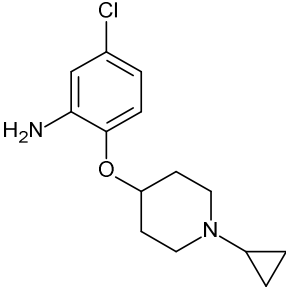
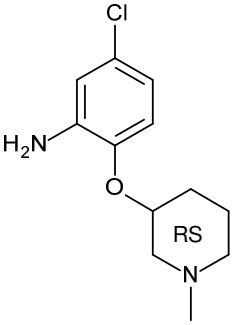
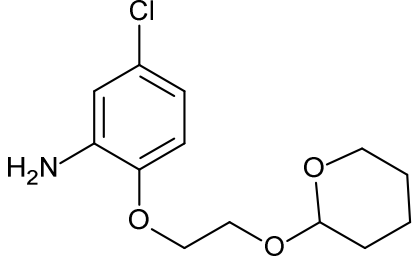
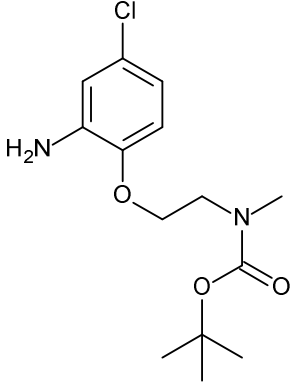
5 Se calentó una mezcla de intermedio 421 (10.47 g; 49.35 mmol), polvo de hierro (13.78 g; 246.72 mmol) y cloruro de amonio (10.56 g; 197.38 mmol) en EtOH (350 mL) y agua (118 mL) a 80°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró sobre celite® y se basificó con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 8.68 g (97%) del intermedio 422 como un sólido naranja que se usó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

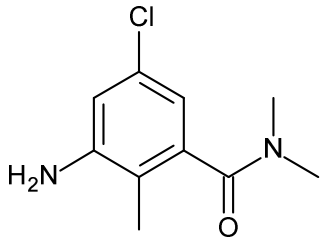
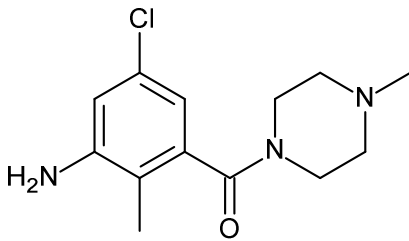
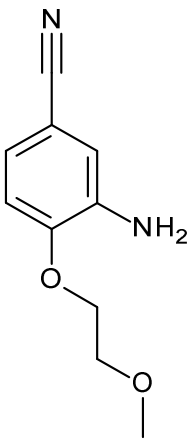
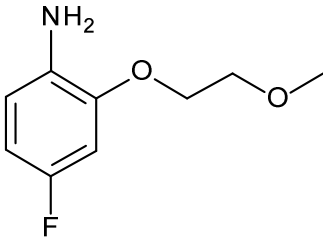
10 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo partiendo de los materiales de partida respectivos como el usado para la preparación del intermedio 32. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

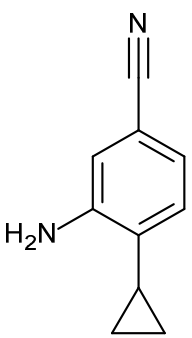
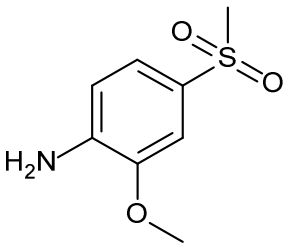
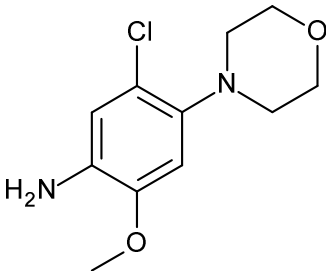
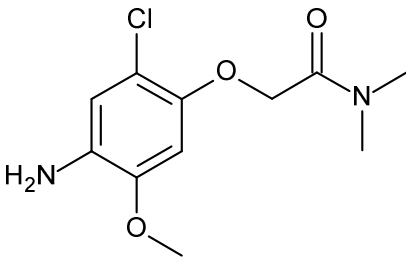
Número intermedio	del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 41		<p>A partir del intermedio 40</p>	981 (90% de pureza evaluado mediante RMN) <i>polvo blanco</i>	84
Intermedio 48		<p>A partir del intermedio 47</p>	938 <i>polvo amarillo</i>	66

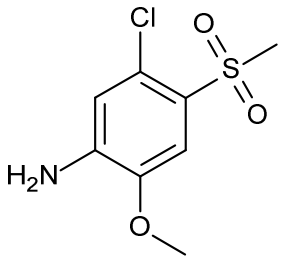
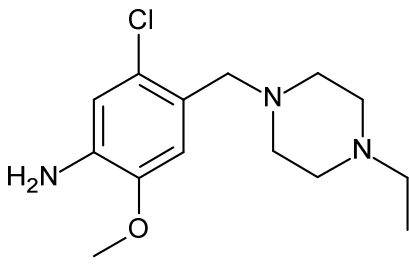
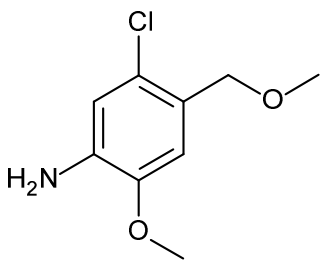
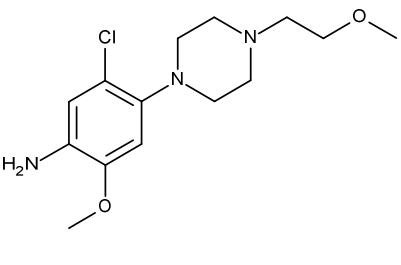
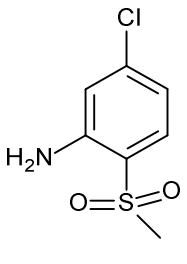
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 51	 <p>A partir del intermedio 50</p>	2440 (95% de pureza evaluado mediante CL/EM)	65
Intermedio 54	 <p>A partir del intermedio 53</p>	738 <i>polvo naranja</i>	91
Intermedio 59	 <p>A partir del intermedio 58</p>	650 <i>aceite marrón</i> Procedimiento con una temperatura de reacción = 85 °C	95
Intermedio 88	 <p>A partir del intermedio 87</p>	414 <i>sólido rojo oscuro</i>	86

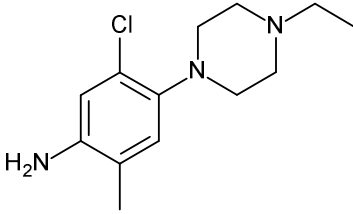
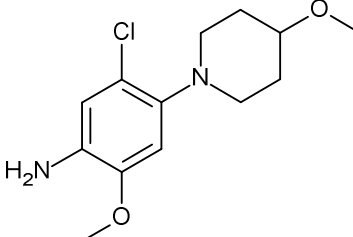
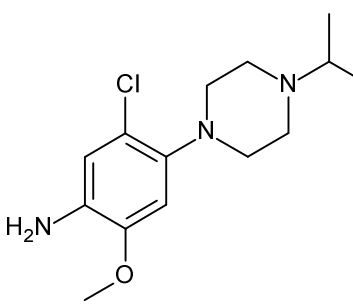
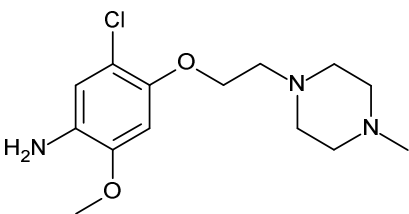
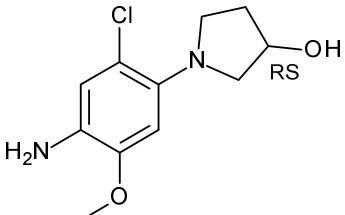
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 92	 <p>A partir del intermedio 91</p>	997	68
Intermedio 95	 <p>A partir del intermedio 94</p>	351 <i>sólido amarillo pálido</i>	89
Intermedio 99	 <p>A partir del intermedio 98</p>	1280 <i>sólido blanquecino</i>	85
Intermedio 109	 <p>A partir del intermedio 108</p>	436 <i>sólido oscuro rojo</i>	95
Intermedio 123	 <p>A partir del intermedio 122</p>	580 <i>aceite amarillo</i>	-

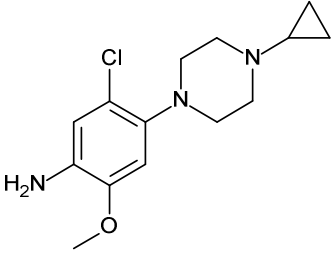
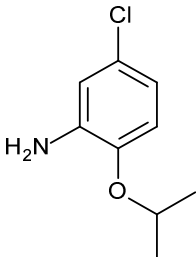
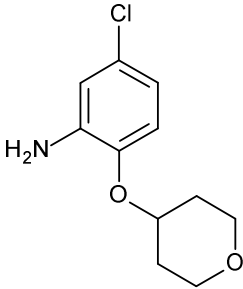
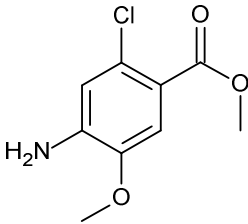
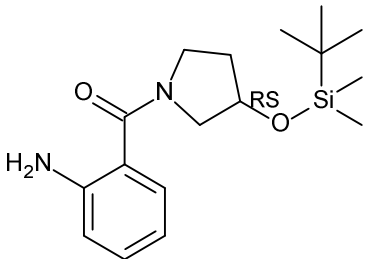
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 127	 <p>A partir del intermedio 126</p>	512 Procedimiento con una temperatura de reacción = 85 °C <i>aceite amarillo</i>	-
Intermedio 142	 <p>A partir del intermedio 141</p>	429 Procedimiento con una temperatura de reacción = 85 °C <i>polvo naranja</i>	85
Intermedio 145	 <p>A partir del intermedio 144</p>	650 Procedimiento con una temperatura de reacción = 85 °C <i>aceite amarillo</i>	62
Intermedio 160	 <p>A partir del intermedio 159</p>	771 Procedimiento con una temperatura de reacción = 85 °C <i>aceite amarillo</i>	85

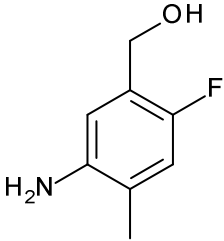
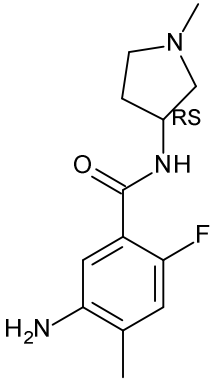
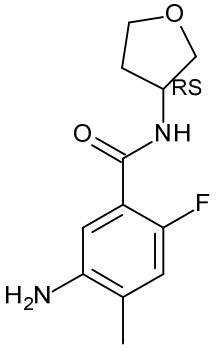
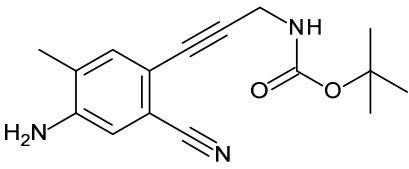
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 186	 <p>A partir del intermedio 185</p>	315 (92% pureza evaluado mediante CL/EM)	-
Intermedio 198	 <p>A partir del intermedio 197</p>	380 (96% pureza evaluado mediante CL/EM)	95
Intermedio 227	 <p>A partir del intermedio 226</p>	1.08 Procedimiento con una temperatura de reacción = 100 °C	97
Intermedio 239	 <p>A partir del intermedio 238</p>	255	85

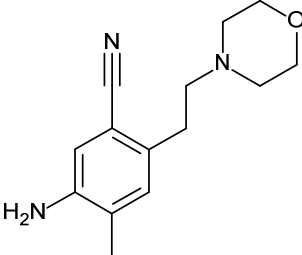
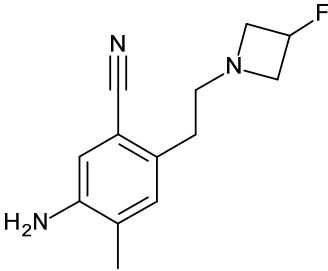
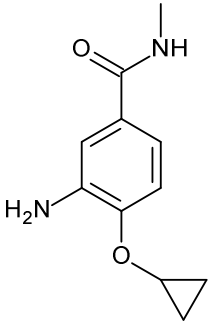
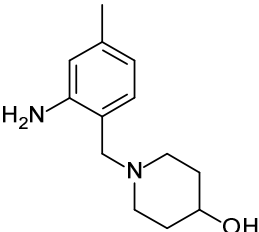
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 245	 <p>A partir del intermedio 244</p>	264	57
Intermedio 251	 <p>A partir del intermedio 250</p>	1360	96
Intermedio 279	 <p>A partir del intermedio 278</p>	625 (83% basándose en CL/EM)	-
Intermedio 285	 <p>A partir del intermedio 284</p>	158 <i>sólido marrón claro</i>	28

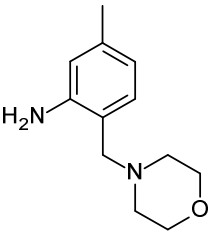
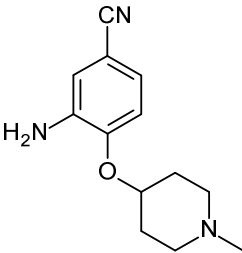
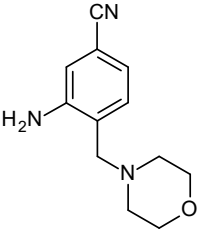
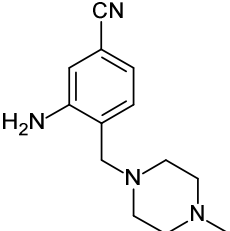
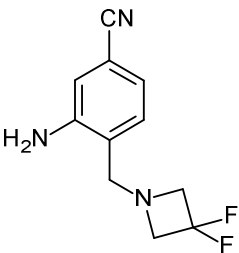
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 291	 <p>A partir del intermedio 290</p>	492 <i>sólido marrón claro</i>	64
Intermedio 297	 <p>A partir del intermedio 296</p>	313 <i>espuma amarilla pálida</i>	82
Intermedio 300	 <p>A partir del intermedio 299</p>	221 <i>jarabe naranja-marrón</i>	96
Intermedio 303	 <p>A partir del intermedio 302</p>	257 (58% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>aceite marrón</i>	97
Intermedio 305	 <p>A partir de 4-cloro-1-metanosulfonil-2-nitrobenzeno</p>	450 (83% de pureza basándose en CL/EM) <i>jarabe marrón</i>	-

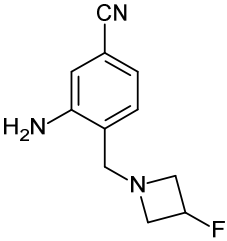
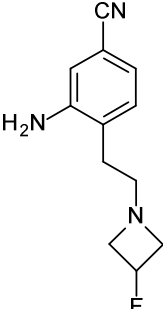
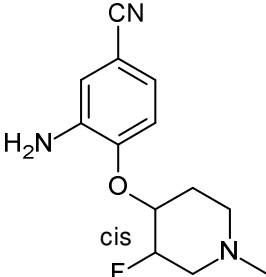
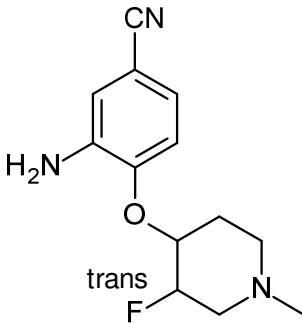
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 308	 <p>A partir del intermedio 307</p>	371 (40% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido marrón</i>	84
Intermedio 311	 <p>A partir del intermedio 310</p>	246 <i>aceite marrón</i>	94
Intermedio 314	 <p>A partir del intermedio 313</p>	255 <i>aceite marrón</i>	98
Intermedio 322	 <p>A partir del intermedio 321</p>	143 (17% de pureza basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	92
Intermedio 329	 <p>A partir del intermedio 328</p>	217 <i>aceite marrón</i>	93

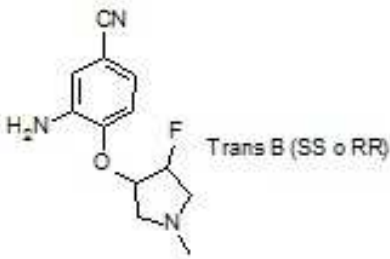
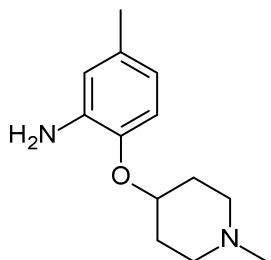
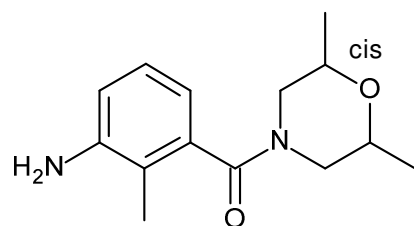
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 332	 <p>A partir del intermedio 331</p>	221 (90% de pureza basándose en CL/EM) <i>aceite marrón</i>	80
Intermedio 341	 <p>A partir del intermedio 340</p>	370 <i>aceite amarillo</i>	79
Intermedio 344	 <p>A partir del intermedio 343</p>	679	-
Intermedio 351	 <p>A partir del intermedio 350</p>	750	Quant.
Intermedio 360		720	87

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 359		
Intermedio 410	 <p>A partir del intermedio 409</p>	980	100
Intermedio 447	 <p>A partir del intermedio 446</p>	481	84
Intermedio 452	 <p>A partir del intermedio 451</p>	447	100
Intermedio 462	 <p>A partir del intermedio 456</p>	522	87

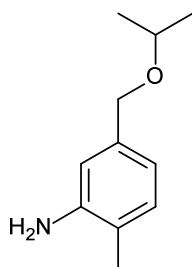
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 467	 <p>A partir del intermedio 466</p>	260	99
Intermedio 470	 <p>A partir del intermedio 469</p>	202 (74% de pureza basándose en CL/EM)	92
Intermedio 490	 <p>A partir del intermedio 489</p>	298	96
Intermedio 567	 <p>A partir del intermedio 566</p>	320	73

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 571	 <p>A partir del intermedio 570</p>	390	89
Intermedio 575	 <p>A partir del intermedio 574</p>	376	100
Intermedio 580	 <p>A partir del intermedio 579</p>	180 Aceite amarillo	93
Intermedio 587	 <p>A partir del intermedio 586</p>	200	90
Intermedio 591	 <p>A partir del intermedio 590</p>	150	43

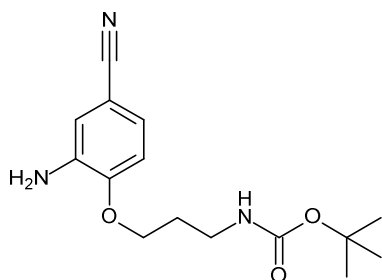
Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 595	 <p>A partir del intermedio 594</p>	140	94
Intermedio 599	 <p>A partir del intermedio 598</p>	375	99
Intermedio 604	 <p>A partir del intermedio 603</p>	160	72
Intermedio 610	 <p>A partir del intermedio 609</p>	64	72

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 617	 <p>A partir del intermedio 615</p>	148	96
Intermedio 621	 <p>A partir del intermedio 620</p>	173	73
Intermedio 521b	 <p>A partir del intermedio 521a</p>	836	cuantitativo

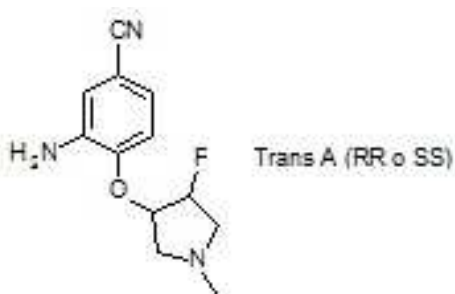
Preparación del intermedio 397:



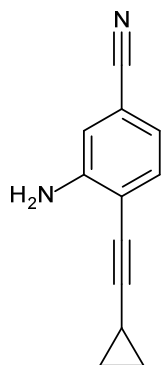
5 Se disolvió intermedio 396 (2.1 g; 10 mmol) en THF (40 mL), metanol (20 mL) y agua (20 mL). Se añadieron hierro (2.8 g; 50.18 mmol) y NH₄Cl (2.68 g; 50.18 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 mL*2). Se lavó la fase orgánica mediante agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a vacío para dar 1.75 g (97%) del intermedio 397 como un aceite marrón.

Preparación del intermedio 481:

Se preparó el intermedio 481 siguiendo un método análogo al usado para la preparación del intermedio 397, partiendo del intermedio 480 (5.5 g; 99%).

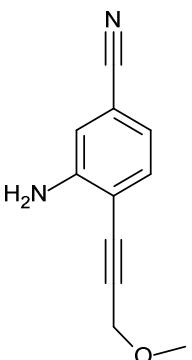
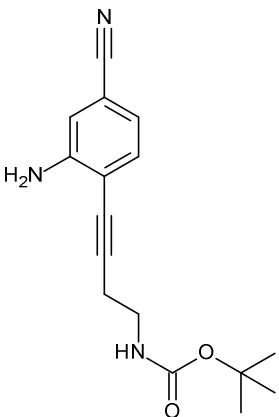
5 Preparación del intermedio 616:

10 Se calentó una mezcla de intermedio 614 (177 mg; 0.667 mmol), polvo de hierro (186 mg; 3.337 mmol) y cloruro de amonio (143 mg; 2.67 mmol) en etanol (6 mL) y agua (1 mL) a 70°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró sobre Celite® y se basificó con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad produciendo 156 mg (99%) del intermedio 616.

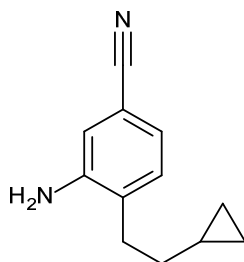
Ejemplo A21Preparación del intermedio 36:

15 En un tubo sellado, se desgasificó una disolución de 3-amino-4-yodobenzonitrilo (1.70 g, 6.97 mmol), ciclopropilacetileno (1.50 mL, 17.42 mmol) y TEA (3.00 mL, 20.90 mmol) en DMF (50 mL) (burbujeo de N₂). Se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (244.00 mg; 0.35 mmol) y CuI (267.00 mg; 1.39 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con Et₂O/EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde el 80% de heptano, el 20% de EtOAc hasta el 60% de heptano, el 40% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 1.13 g del intermedio 36 (rendimiento del 89%).

20 Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 36, partiendo de los materiales de partida respectivos.

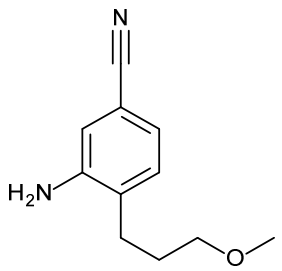
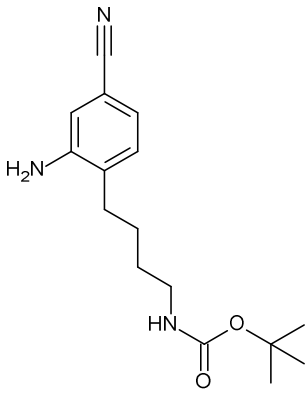
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 254	 <p>A partir de 3-amino-4-yodobenzonitrilo</p>	745	99
Intermedio 484	 <p>A partir de 3-amino-4-yodobenzonitrilo y but-3-in-1-ilcarbamato de terc-butilo</p>	7600	81

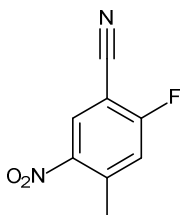
Preparación del intermedio 37:



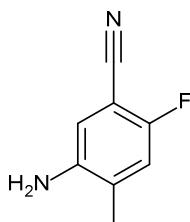
- 5 Se agitó una suspensión de carbón activo (una cuchara) e intermedio 36 (1.10 g, 6.04 mmol) en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente todo a lo largo de un fin de semana. Se eliminaron los sólidos mediante filtración sobre Celite® y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se disolvió el residuo en MeOH (30 mL) y se añadió Pd/C (10 % en peso, 220 mg). Se hidrogenó la suspensión bajo presión atmosférica de H₂ a ta durante 3 h. Se eliminó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde el 90% de heptano, el 10% de EtOAc hasta el 70% de heptano, el 30% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 509 mg del intermedio 37 (rendimiento del 45%).
- 10

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 37, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 255	 <p>A partir del intermedio 254</p>	577	91
Intermedio 485	 <p>A partir del intermedio 484</p>	6300	81

Ejemplo A22Preparación del intermedio 43:

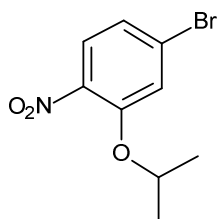
- 5 Se enfrió una disolución de 2-fluoro-4-metilbenzonitrilo (5.50 g, 40.70 mmol) en H₂SO₄ (45 mL) hasta 0 °C. Entonces se añadió KNO₃ (8.23 g, 81.40 mmol) en porciones. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, se vertió la mezcla de reacción en una disolución agitada de NaHCO₃ (103.00 g, 1.22 mol) en 1 L de agua con hielo. Se filtró la mezcla heterogénea sobre una frita de vidrio. Se lavó el precipitado dos veces con agua y se recogió. Se secó el sólido a vacío a 50 °C durante 12 h para dar 6.68 g del intermedio 43 (rendimiento del 91%, sólido blanco).

10 Preparación del intermedio 44:

5 Se hidrogenó una disolución de intermedio 43 (2.00 g, 11.10 mmol) en Me-THF (20 mL) y EtOH (20 mL) a ta bajo 1 bar de H₂ en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C (10 % en peso, 591.00 mg, 0.55 mmol) durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® y se evaporó el filtrado a vacío. Se solubilizó el residuo en Me-THF (20 mL) y EtOH (20 mL) se hidrogenó a ta bajo 1 bar de H₂ en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C (10 % en peso, 591.00 mg, 0.55 mmol) durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® y se evaporó el filtrado a vacío para dar un sólido negro. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 80 g, carga líquida, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente: desde el 80% de heptano, el 20% de EtOAc hasta el 60% de heptano, el 40% de EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar 610 mg del intermedio 44 (rendimiento del 37%, sólido amarillo pálido).

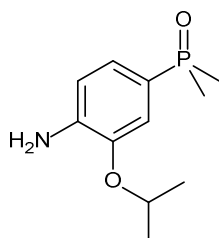
10 Ejemplo A23

Preparación del intermedio 65:



15 Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzene (3.00 g, 13.60 mmol) y Cs₂CO₃ (13.50 g, 41.40 mmol) en iPrOH (30 mL) y se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta ta y se filtró sobre un lecho de Celite®. Se lavó la torta con iPrOH y se evaporó el filtrado a vacío. Se recogió el residuo en EtOAc y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica acuosa con agua, se secó sobre MgSO₄, se extrajo mediante filtración y se evaporó a vacío para dar un líquido naranja. Se purificó el residuo (3.6 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 120 g, carga seca sobre Celite®, fase móvil: heptano/DCM, gradiente: desde el 80% de heptano, el 20% de DCM hasta el 50% de heptano, el 50% de DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar 3.12 g del intermedio 65 (rendimiento del 88%, líquido amarillo (que cristalizó dejándolo estar)).

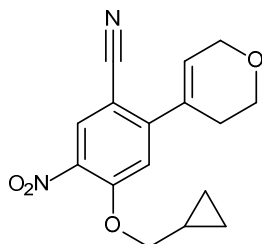
Preparación del intermedio 67:



25 Se añadió Pd/C (10 % en peso, 310.00 mg, 0.29 mmol) a una disolución de intermedio 66 (750.00 mg, 2.92 mmol) en EtOH (30 ml) bajo N₂. Se agitó la mezcla a ta bajo atmósfera de H₂ (P. atm.) durante 3 h. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite® y se lavó la torta con EtOH. Se evaporó el filtrado a vacío para dar 630 mg del intermedio 67 (rendimiento del 89%, aceite verde oscuro).

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 67, partiendo de los materiales de partida respectivos.

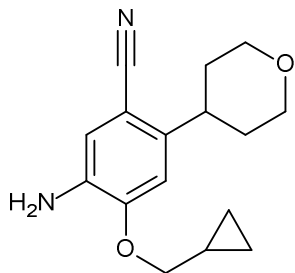
Número intermedio	del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 326		<p>A partir del intermedio 325</p>	533 (94% de pureza basándose en CL/EM)	96

Ejemplo A24Preparación del intermedio 72:

- 5 Se purgó una mezcla de intermedio 71 (2.35 g, 9.30 mmol), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (3.00 g, 14.30 mmol) y K_2CO_3 (1.64 g, 11.80 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (80 mL) y agua destilada (15 mL) con N_2 . Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (630.00 mg, 0.97 mmol) y se purgó la mezcla con N_2 y se agitó a 90 °C durante 18 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc/agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g, inyección líquida (DCM), fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta
- 10 95:05 en 10 VC) para dar 1.86 g del intermedio 72 (rendimiento del 66%, sólido marrón).

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 72 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

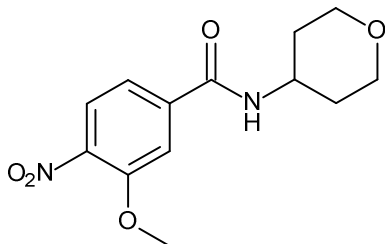
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 200	<p>A partir de 4-cloro-3-yodoanisol</p>	660 (70% de pureza evaluado mediante CL/EM) <i>aceite marrón claro</i> temperatura de reacción = 60 °C	86
Intermedio 208	<p>A partir del intermedio 207</p>	1130 <i>sólido marrón pálido</i> temperatura de reacción = 60 °C	99

Preparación del intermedio 73:

5 Se agitó una mezcla de intermedio 72 (0.80 g, 2.66 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 140.00 mg, 0.13 mmol) en MeOH (25 mL) a ta bajo una atmósfera de H₂ durante 2 h 15 min. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite® y se aclaró con MeOH para dar 525 mg del intermedio 73 (rendimiento del 72%, sólido blanco). Entonces, se aclaró el Celite® de nuevo con una mezcla de DCM/MeOH (80:20) para dar 200 mg de una mezcla de intermedios 72 y 73.

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 73, partiendo de los materiales de partida respectivos.

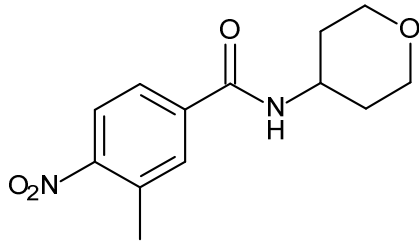
Número intermedio del	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 209	<p>A partir del intermedio 208</p>	1 g <i>aceite marrón pálido</i>	98

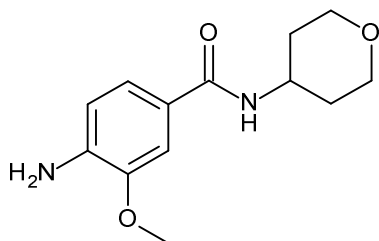
10 **Ejemplo A25**Preparación del intermedio 83:

15 A una disolución de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (0.50 g, 2.54 mmol), se le añadió HATU (1.25 g, 3.30 mmol) y DIEA (1.32 mL, 7.61 mmol) en DCM (10mL), 4-aminotetrahidropirano (0.26 g, 2.54 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se trituró el residuo en una cantidad mínima de DCM, se recuperó el sólido formado mediante filtración y se secó a vacío para dar intermedio 83 (rendimiento del 72%, sólido amarillo pálido).

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 83, partiendo de los materiales de partida respectivos.

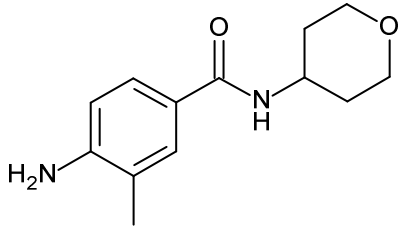
20

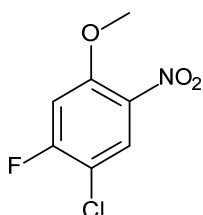
Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 275	 <p>A partir de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico</p>	2.12 g <i>sólido amarillo</i>	81

Preparación del intermedio 84:

5 Se agitó una suspensión de intermedio 83 (0.51 g, 1.84 mmol), Pd/C (10 % en peso, 0.26 g) y formiato de amonio (1.16 g, 18.37 mmol) en EtOH (50 mL) durante 2 h a 80 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® y se concentró la disolución a vacío. Se cargó el residuo sobre un cartucho Isolute® SCX-2 (cromatografía de intercambio catiónico) que se lavó con MeOH y entonces se eluyó el producto con amoniaco 2 M en MeOH. Se concentró el amoniaco 2 M en disolución de MeOH a vacío para dar intermedio 84 (rendimiento del 96%, sólido blanco).

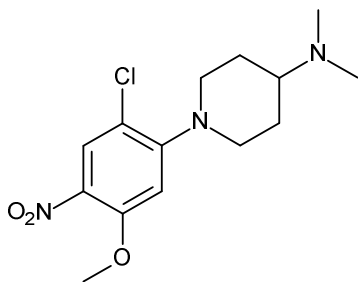
10 Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 84, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 276	 <p>A partir del intermedio 275</p>	1.97 g <i>sólido blanquecino</i>	-

Ejemplo A26Preparación del intermedio 86:

- 5 A una disolución de 4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenol (10.00 g, 52.21 mmol) en DMF anhidro (50 mL), se le añadió K_2CO_3 (11.00, 79.60 mmol), seguido por yodometano (4.00 mL, 64.25 mmol) y la suspensión resultante se agitó a ta durante 2.5 días. Se concentró la suspensión naranja oscura resultante a vacío para eliminar el disolvente DMF, y se repartió el residuo entre EtOAc (300 mL) y HCl 1 N (100 mL). Se separó lo resultante y se lavó sucesivamente la fase orgánica con NaOH 1 M (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar 10.34 g del intermedio 86 (rendimiento del 96%, sólido naranja oscuro).

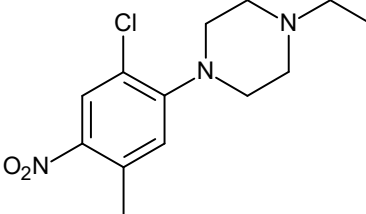
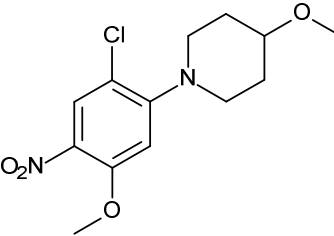
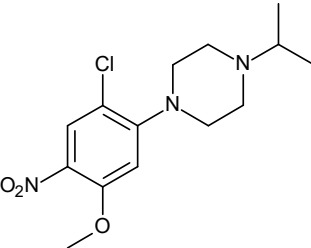
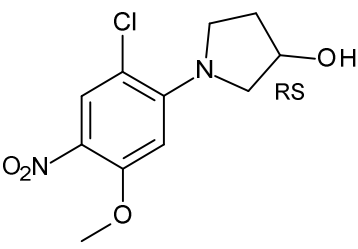
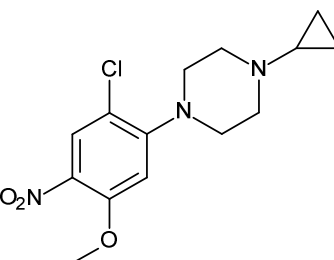
Preparación del intermedio 87:



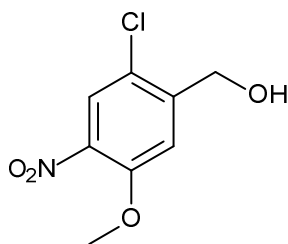
- 10 Se calentó una suspensión de intermedio 86 (0.35 g, 1.70 mmol), 4-(dimetilamino)piperidina (0.41 g, 1.87 mmol) y $CsCO_3$ (1.10 g, 3.41 mmol) en DMF (4 mL) hasta 80 °C durante 15 min. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y una disolución saturada de $NaHCO_3$. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar los 553 mg del intermedio 87 (rendimiento cuant., aceite amarillo).

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 87 partiendo de los materiales de partida respectivos.

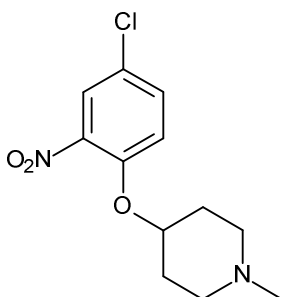
Número intermedio	del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 91		<p>A partir del intermedio 86</p>	1630	78
Intermedio 108		<p>A partir del intermedio 86</p>	510 <i>aceite amarillo</i>	Cuant.
Intermedio 302			294 <i>aceite amarillo</i>	92

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 86		
Intermedio 307	 <p>A partir de 4-cloro-5-fluoro-2-nitrotolueno</p>	507 (46% de pureza evaluado mediante CL/EM)	97
Intermedio 310	 <p>A partir del intermedio 86</p>	292 (46% de pureza evaluado mediante CL/EM)	Cuant.
Intermedio 313	 <p>A partir del intermedio 86</p>	290 (52% de pureza evaluado mediante CL/EM)	95
Intermedio 328	 <p>A partir del intermedio 86</p>	262 (47% de pureza evaluado mediante CL/EM)	99
Intermedio 331		302 <i>aceite amarillo</i>	Cuant.

Número intermedio	del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
		A partir del intermedio 86		

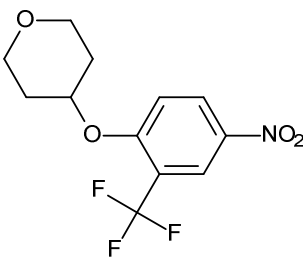
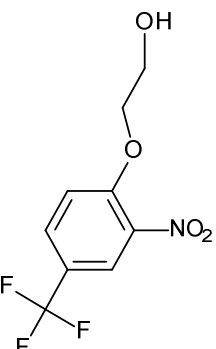
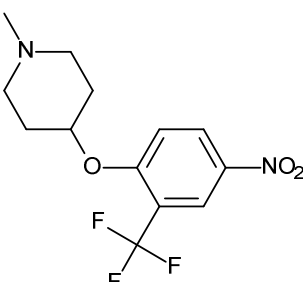
Ejemplo A27Preparación del intermedio 94:

- 5 Se calentó una suspensión de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (0.50 g, 2.73 mmol) y NCS (0.41 g, 3.00 mmol) en CH₃CN (5 mL) hasta 80 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Si-PPC, 40 g, fase móvil ciclohexano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 20:80). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar 460 mg del intermedio 94 (rendimiento del 77%, sólido amarillo).

10 Ejemplo A28Preparación del intermedio 98:

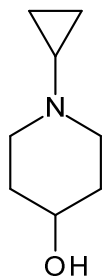
- 15 Se añadió NaH (disp. al 60% en aceite mineral) (0.41 g, 10.19 mmol) a una disolución de N-metil-4-piperidol (1.08 g, 9.34 mmol) en DMF (9 mL) a 0 °C y se calentó la mezcla hasta ta durante 15 min. Se añadió 5-cloro-2-fluoronitrobenzoceno (1.49 g, 8.49 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante unas 2 h adicionales. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y una disolución saturada de NaHCO₃. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Si-PPC, 40 g, fase móvil: DCM/amoniaco 2 M en MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 90:10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar 1.69 g del intermedio 94 (rendimiento del 74%, aceite amarillo).

20 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 98 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'estructura'.

Número intermedio del	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 133	 <p>A partir de 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro</p>	1.63 g	57
Intermedio 137	 <p>A partir de 4-fluoro-3-nitrobenzotrifluoruro</p>	451 mg	47
Intermedio 155	 <p>A partir de 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro</p> <p>Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche después de la adición de todos los reactivos</p>	2.4 g	81

Ejemplo A29

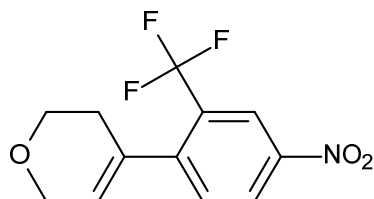
Preparación del intermedio 125:



- 5 Se añadió borohidruro de sodio (0.54 g, 14.36 mmol) en porciones a una disolución de N-ciclopropil-4-piperidinona (1.00 g, 7.18 mmol) en una mezcla de DCM (33 mL) y MeOH (3.3 mL) a 0 °C bajo Ar. Se agitó la mezcla durante 1 h y permitiendo que se calentase hasta ta. Se vertió la mezcla amarilla pálida en NaOH 1 M (20 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 mL). Se pasaron las fases orgánicas combinadas a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 1.25 g del intermedio 125 (aceite amarillo). Se usó el residuo sin purificación adicional para la siguiente etapa.

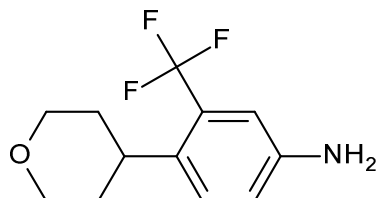
Ejemplo A30

Preparación del intermedio 129:



- 10 Se trató una disolución de 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoruro (1.00 g, 3.704 mmol) y éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (1.01 g, 4.82 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (15.28 mL) y agua destilada (2.59 mL) con K₂CO₃ (2.36 g, 11.11 mmol) y se purgó con N₂. Entonces se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio II, aducto de DCM (303.20 mg, 370.36 μmol) y se purgó la mezcla de reacción de nuevo con N₂ y se agitó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que oscila entre 0 y 400 W
- 15 durante 10 minutos [tiempo de retención fijo]. Entonces, se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 μm, fase móvil: DCM, el 100% de DCM). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 900 mg del intermedio 129.

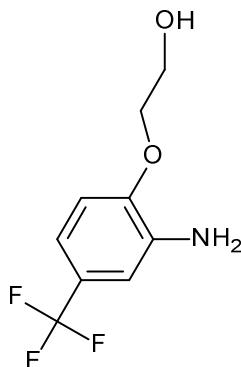
Preparación del intermedio 130:



- 20 Se hidrogenó una disolución de intermedio 129 (690.00 mg, 2.53 mmol) en MeOH (10.23 mL) a 60 °C con Pd/C (10 % en peso, 71.64 mg, 67.30 μmol) como un catalizador bajo una presión de 8 bar durante 24 h. Se extrajo el catalizador mediante filtración sobre un lecho de Celite® y se evaporó el filtrado para dar 609 mg del intermedio 130.

Ejemplo A31

- 25 Preparación del intermedio 138:

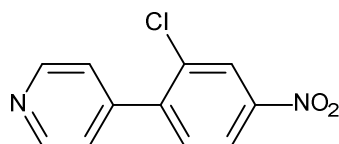


Se hidrogenó una mezcla de intermedio 137 (0.67 g, 2.65 mmol) a ta en EtOAc (15.50 mL) y MeOH (15.60 mL) con Pd/C (10 % en peso, 0.12 g, 0.11 mmol) como un catalizador en un reactor de recipiente de presión Parr® bajo 4 bar de H₂. Después de 4 h, se extrajo el catalizador mediante filtración sobre un lecho de Celite®. Se evaporó el disolvente

hasta sequedad para dar 535 mg del intermedio 138 (rendimiento del 91%). Se usó este producto sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A32

Preparación del intermedio 147:



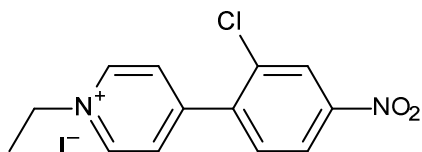
5

Se purgó una disolución de 1-bromo-2-cloro-4-nitrobenceno (1.00 g, 4.42 mmol) y ácido piridin-4-borónico, éster de pinacol (1.10 g, 5.36 mmol), K_3PO_4 (2.70 g, 12.72 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio II, aducto de DCM (0.350 g, 0.43 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (15.00 mL) y agua destilada (2.50 mL) de nuevo con N_2 . Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que oscila entre 0 y 400 W durante 10 min [tiempo de retención fijo]. Se realizó este procedimiento con tres lotes de 1 g de 1-bromo-2-cloro-4-nitrobenceno. Se combinaron las tres reacciones y se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (4.40 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular, 40 μm , fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 60:40 hasta 50:50). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar 1.97 g del intermedio 147 (rendimiento del 66%) usado tal cual para la siguiente etapa.

10

15

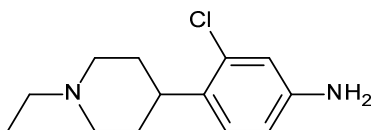
Preparación del intermedio 148:



20

Se añadió yodoetano (2.80 mL, 35.01 mmol) a una mezcla de intermedio 147 (1.95 g, 8.31 mmol) en tolueno (20 mL). Se agitó esta reacción en un tubo sellado a reflujo (115 °C) durante 7 h. Se enfrió esta reacción hasta ta. Se añadió yodoetano (1.50 mL, 18.75 mmol) de nuevo y se agitó la mezcla durante 5 h adicionales a reflujo (120 °C). Se concentró el disolvente hasta sequedad para dar 2.89 g del intermedio 148 (rendimiento del 89%) usado tal cual para la siguiente etapa.

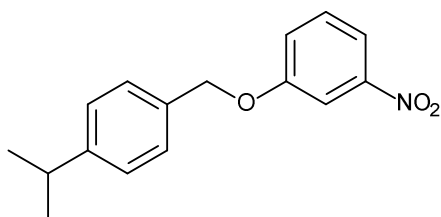
Preparación del intermedio 149:



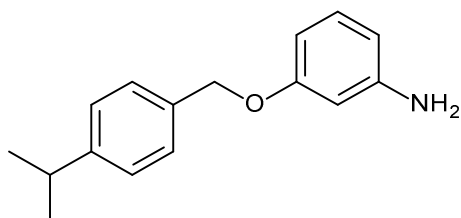
25

30

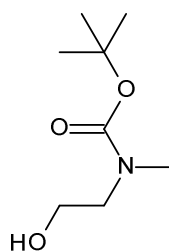
Se hidrogenó una mezcla de intermedio 148 (1.00 g, 2.56 mmol) a ta en EtOH (35 mL) con óxido de platino (IV) (300 mg, 1.30 mmol) como un catalizador a 3 bar. Después de dejarlo durante la noche, el catalizador se extrajo mediante filtración sobre un lecho de Celite® y se concentró el disolvente hasta sequedad. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular, 40 μm , 40 g, fase móvil: $NH_4OH/DCM/MeOH$, gradiente de desde: el 0.5% de NH_4OH , el 95% de DCM, el 5% de MeOH hasta el 1% de NH_4OH , el 90% de DCM, el 10% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se concentró el disolvente hasta sequedad para dar 0.690 g del intermedio 149 (rendimiento del 98%, pureza = 84% determinado mediante CL/EM) usado tal cual para la siguiente etapa.

Ejemplo A33Preparación del intermedio 152:

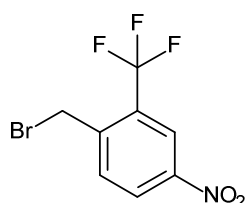
- 5 Se calentó una mezcla de bromuro de 4-isopropilbencilo (4.18 g, 19.61 mmol), 3-nitrofenol (3.00 g, 21.57 mmol), K_2CO_3 (4.06 g, 29.41 mmol) en DMF a 100 °C. Después de la finalización, se añadieron agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se recristalizó el residuo con DIPE para dar 2.87 g del intermedio 152 (rendimiento del 54%). P. F. = 88 °C (K).

Preparación del intermedio 153:

- 10 A una disolución de intermedio 152 (2.80 g, 10.32 mmol) en una mezcla de 1,4 dioxano (20 mL) y agua (5 mL), se añadieron polvo de hierro (5.80 g, 103.20 mmol) y sulfato de hierro(II) heptahidratado (6.30 g, 41.28 mmol). Se calentó la disolución resultante hasta reflujo durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción mediante filtración sobre un lecho de Celite® y se lavó con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y K_2CO_3 , se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 2.35 g del intermedio 153 (rendimiento del 94%).

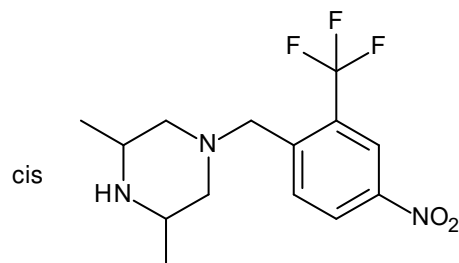
Ejemplo A34Preparación del intermedio 158:

- 20 Se añadió TEA (3.52 mL, 25.00 mmol) a una disolución de Boc_2O (3.00 g, 13.77 mmol) y 2-(metilamino)etanol (1.00 mL, 12.52 mmol) en DCM (80 ml) y se agitó a ta durante la noche. Se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 2.40 g del intermedio 158 (aceite incoloro).

Ejemplo A36Preparación del intermedio 175:

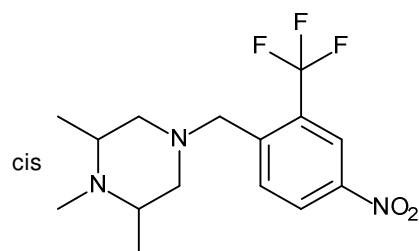
5 A una suspensión de 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro (14.00 g, 68.25 mmol) en AcOH (58.60 mL, 1.02 mol), se añadió NBS (12.75 g, 71.66 mmol) y peróxido de benzoílo (1.65 g, 6.83 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche (120 °C). Tras el enfriamiento, se eliminó el disolvente a vacío, se añadieron EtOAc y NaHCO₃ acuoso, y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar 18 g del intermedio 175 (rendimiento del 93%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 176 (CIS):



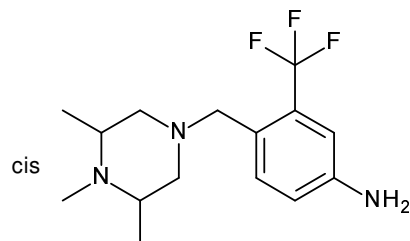
10 Se añadió cis-2,6-dimetilpiperazina (1.00 g, 8.49 mmol) a una disolución agitada del intermedio 175 (3.62 g, 12.74 mmol) y TEA (4.72 mL, 33.98 mmol) en DCM (10.88 mL) a ta durante 48 h. Se lavó la mezcla de reacción con una disolución de K₂CO₃ al 10 %. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 80 g, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de desde DCM: 100% hasta DCM: 98%, MeOH: 2%, NH₄OH: 0.1%) para dar 1.82 g del intermedio 176 (rendimiento del 68%).

Preparación del intermedio 177 (CIS):

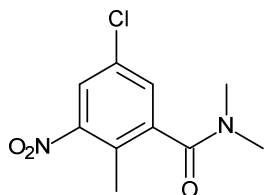


15 Se añadió cianoborohidruro de sodio (403.89 mg, 6.43 mmol) a una disolución agitada del intermedio 176 (1.70 g, 5.36 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua) (481.96 μL, 6.43 mmol) en una mezcla de MeOH (6.39 mL, 157.64 mmol) y AcOH (756.69 μL, 13.22 mmol) a ta bajo N₂ y se agitó a ta durante 2 h. Entonces, se vertió la mezcla de reacción sobre agua, se hizo básica con polvo de K₂CO₃, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar intermedio 177 (rendimiento del 96%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del intermedio 178: (CIS)



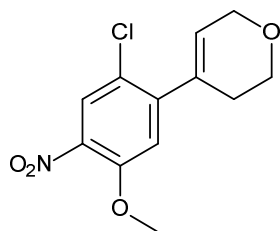
25 Se hidrogenó intermedio 177 (500.00 mg, 1.51 mmol) en MeOH (12.41 mL) con RaNi (329.95 mg, 5.62 mmol) como catalizador a ta bajo una presión de 3 bar durante 12 h. Se extrajo el catalizador mediante filtración sobre un lecho de Celite® y se evaporó el filtrado para dar 489 mg del intermedio 178.

Ejemplo A37Preparación del intermedio 185:

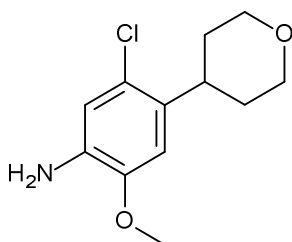
- 5 Bajo N₂ a ta, se añadió una disolución de dimetilamina en THF (2.0 M, 1,18 mL, 2.37 mmol) a una disolución de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (340.00 mg, 1.58 mmol), HBTU (598.09 mg, 1.58 mmol) y DIPEA (679.42 μL, 3.94 mmol) en DMF (9.77 mL, 126.16 mmol). Se agitó la disolución a ta durante 6 h. Se vertió la disolución en agua fría, y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (2.07 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de desde el 100% de DCM hasta el 97% DCM, 3% de MeOH, 0.3% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 315 mg del intermedio 185 (rendimiento del 82%).
- 10

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 185 partiendo de los materiales de partida respectivos.

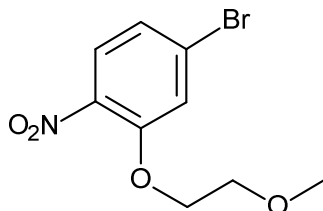
Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 189	<p>A partir de ácido (2-amino-4-clorofenil)acético</p>	530 mg	66
Intermedio 192	<p>A partir de ácido (2-amino-4-clorofenil)acético</p>	950 mg	85
Intermedio 197	<p>ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico</p>	444 mg	80

Ejemplo A38Preparación del intermedio 201:

5 Se agitó una mezcla de intermedio 200 (68.00 mg, 0.21 mmol) y nitrato de sodio (18.00 mg; 0.21 mmol) en TFA (0.70 mL) a ta durante 6 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de hielo y NaHCO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo (60 g, aceite negro) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 12 g, inyección líquida (DCM), fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde: 100:0 hasta 95:05 en 10 VC) para dar 40 mg de un residuo como un aceite amarillo claro 2 que contiene intermedio 201 (66% de pureza). Se logró una purificación adicional mediante SFC aquiral (fase estacionaria: CYANO 6 μm 150 x 21.2 mm, fase móvil: el 95% de CO₂, el 5% de MeOH) para dar 17 mg del intermedio 201 (rendimiento del 30%, sólido blanco).

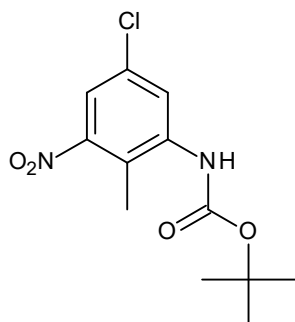
Preparación del intermedio 202:

15 Se agitó una mezcla de intermedio 201 (650.00 mg, 2.41 mmol) y óxido de platino (IV) (130.00 mg, 0.57 mmol) en una mezcla de MeOH (20 mL) y THF (5 mL) a ta bajo una atmósfera de H₂ durante 20 min (se purgó con H₂, 3 veces (tiempo total de reacción: 1 h)). Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite®. Se evaporó la fase orgánica y purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 80 g, inyección líquida (DCM), fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 0:100 en 10 VC). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 174 mg del intermedio 202 (rendimiento del 30%, sólido blanco).

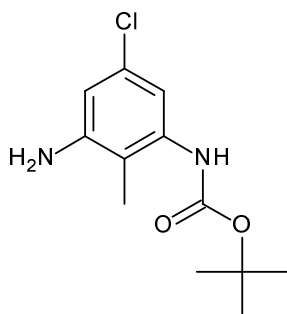
Ejemplo A39Preparación del intermedio 207:

25 Se añadió lentamente NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (182.00 mg, 4.55 mmol) a 0 °C a 2-metoxietanol (0.36 mL, 4.55 mmol) en THF (20 mL). Se agitó la mezcla bajo N₂ a 0 °C durante 30 min. Se añadió 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (1.00 g, 4.55 mmol) y se agitó la mezcla y se calentó lentamente hasta ta durante 5 h. Se neutralizó la mezcla con HCl 1 N (pH = 7) después se extrajo con una mezcla de EtOAc/NaHCO₃. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 80 g, inyección líquida (DCM), fase móvil; heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 50:50 en 10 VC) para dar 1.13 g del intermedio 207 (rendimiento del 90%, sólido blanco).

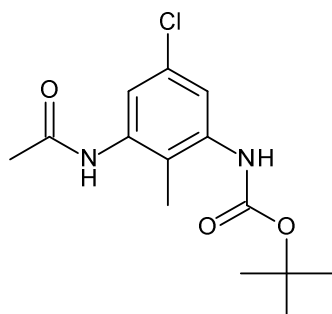
30

Ejemplo A40Preparación del intermedio 214:

- 5 Se sometieron a reflujo ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (3.00 g, 13.91 mmol), azida de difenilfosforilo (4.49 mL, 20.87 mmol) y TEA (2.71 mL, 19.48 mmol) en una mezcla de Me-THF (3.75 mL, 37.44 mmol) y 2-metil-2-propanol (3.91 mL, 41.74 mmol) a las 3 h. Se vertió la mezcla en NH_4Cl y se extrajo la fase orgánica dos veces con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se recogió el residuo (5.08 g) en EtOAc y apareció un precipitado y se filtró (impurezas). Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se recogió el residuo (4.77 g) en CH_3CN , y apareció un precipitado y se filtró. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular y Si 60 15-40 μm , 40 μm , 80 g, depósito sólido, fase móvil: Heptano/EtOAc, 80:20). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 3.42 g del intermedio 214 (rendimiento del 86%).

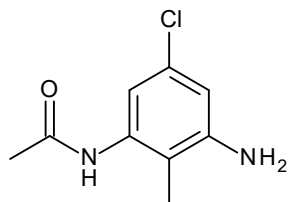
Preparación del intermedio 215:

- 15 A una disolución agitada del intermedio 214 (200.00 mg, 0.70 mmol) en AcOH (8 mL), se le añadió hierro (389.56 mg, 6.98 mmol) y se agitó a 70 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla en bruto con EtOAc, se filtró sobre Celite®, y se lavó la torta con EtOAc. Se añadió agua al filtrado, después polvo de K_2CO_3 hasta pH básico. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (180 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 μm , 24 g, fase móvil: heptano/EtOAc, 60:40).
- 20 Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 95 mg del intermedio 215 (rendimiento del 53%).

Preparación del intermedio 216:

- 5 Se añadieron intermedio 215 (1.00 g, 3.89 mmol), cloruro de acetilo (0.35 mL, 4.87 mmol) y TEA (3.25 mL, 23.37 mmol) en DCM (50 mL) a 0°C, se agitó a ta durante la noche. Se vertió la mezcla en NH₄Cl y se extrajo la fase orgánica con DCM, se lavó con NaCl, y se secó. Se filtró el precipitado para dar 483 mg del intermedio 216 (rendimiento del 42%). Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo (750 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 98:2). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 236 mg del intermedio 216 (rendimiento del 20%). Se juntaron los dos lotes para dar 719 mg del intermedio 216 (rendimiento del 62%).

Preparación del intermedio 217:



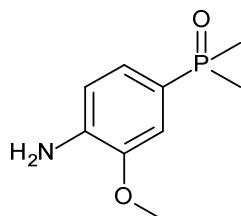
- 10 A 0 °C, se añadió una disolución de HCl 4M en dioxano (2.76 mL, 11.04 mmol) a una disolución agitada del intermedio 216 (660.00 mg, 2.21 mmol) en CH₃CN (49.5 mL). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min y a ta durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua fría y se basificó con NH₄OH. Se extrajo la fase orgánica dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo en DCM, se lavó con salmuera, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, depósito sólido, fase móvil: heptano/MeOH/EtOAc/NH₄OH, 60:38:2:0.1). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 210 mg del intermedio 217 (rendimiento del 48%).
- 15

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 217, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 235	<p>A partir del intermedio 234</p>	251 mg	Cuant.

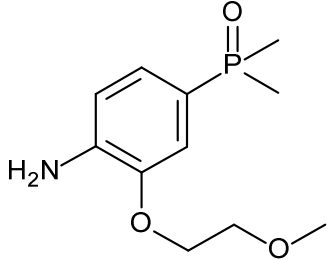
20 **Ejemplo A41**

Preparación del intermedio 221:



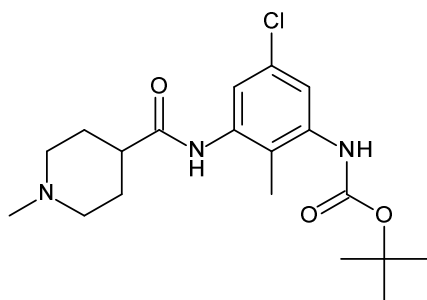
- 25 Se agitó una mezcla de intermedio 220 (334.00 mg, 1.46 mmol), zinc (953.00 mg, 14.60 mmol) y AcOH (0.83 mL, 14.60 mmol) en MeOH (8 mL) a ta durante 2 h. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite® después se realizó una extracción con EtOAc y HCl 1 N. Se basificó la fase acuosa con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (10 veces). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para dar 226 mg del intermedio 221 (rendimiento del 78%, aceite marrón).

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Mass	Rendimiento (%)
Intermedio 231	 <p>A partir del intermedio 230</p>	496 mg <i>aceite marrón pálido</i>	97

Ejemplo A42

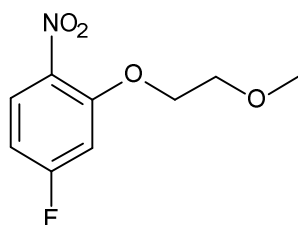
5 Preparación del intermedio 234:



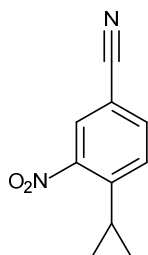
Se agitó una disolución de HATU (2.02 g, 5.32 mmol), DIPEA (1.85 mL, 10.63 mmol) y 1-metil-4-piperidin-carboxilato de etilo, sal de HCl (827.80 mg, 4.61 mmol) en Me-THF (9.10 mL, 90.86 mmol) a 70 °C durante 2 h. Entonces, se añadió intermedio 215 (910.00 mg, 3.54 mmol) y se agitó la mezcla a 70 °C durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo la fase orgánica dos veces con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo (776 mg) en MeOH y DCM, se trituroó y se filtró. Se secó el precipitado hasta sequedad para dar 315 mg del intermedio 234 (rendimiento del 23%).

Ejemplo A43

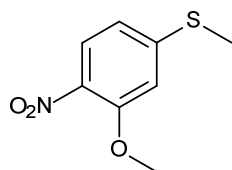
Preparación del intermedio 238:



Se añadió DIAD (3.00 mL, 15.28 mmol) gota a gota a 5 °C a una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (1.60 g, 10.18 mmol), 2-metoxietanol (807.00 µL, 10.18 mmol) y PPh₃ (1.4 mmol/g sobre poliestireno) (10.90 g, 15.28 mmol) en THF (30 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 80:20 hasta 60:40). Se recogieron las fracciones y se evaporaron hasta sequedad para dar 954 mg del intermedio 238 (rendimiento del 43%).

Ejemplo A44Preparación del intermedio 244:

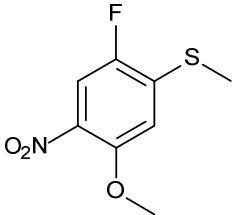
- 5 Se añadieron di(1-adamantil)-N-butilfosfina (157.00 mg, 0.44 mmol) y Pd(OAc)₂ (98.00 mg, 0.44 mmol) a una disolución de N₂ desgasificada de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (800.00 mg, 4.38 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (972.00 mg, 6.57 mmol) y CsCO₃ (2.85 g, 8.76 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (18 mL) y agua destilada (4 mL). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C durante 18 h. Entonces, se enfrió hasta ta, se diluyó con DCM y se vertió sobre agua. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite® y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 98:2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 546 mg del intermedio 244 (rendimiento del 66%).

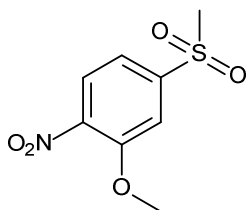
Ejemplo A45Preparación del intermedio 249:

- 15 A una disolución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzene (2.00 g, 11.70 mmol) en MeOH (38 mL), se le añadió una disolución de tiometóxido de sodio (1.50 g, 21.00 mmol) gota a gota en agua destilada (6.5 ml) y MeOH (38 mL) y se agitó la mezcla resultante a reflujo bajo N₂ durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta ta y se concentró a vacío. Se trituró el residuo en una mezcla de DCM y MeOH (1:1) y se extrajo el sólido mediante filtración. Se purificó el filtrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm, 240 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 50:50). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 2.11 g del intermedio 249 (rendimiento del 91%).

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 249 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

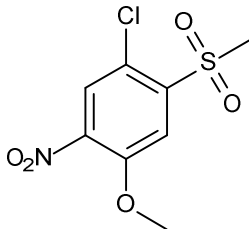
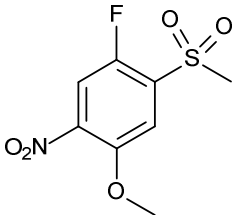
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 289	<p>A partir del intermedio 86</p>	1194 (Procedimiento con EtOH y agua destilada) <i>sólido amarillo</i>	Cuant.

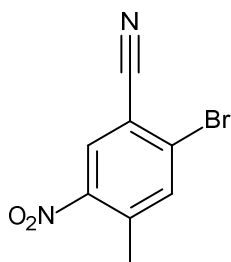
Intermedio 324	 <p>A partir de 3,4-difluoro-6-nitroanisol</p>	195 (Procedimiento con EtOH y agua destilada)	8
----------------	---	--	---

Preparación del intermedio 250:

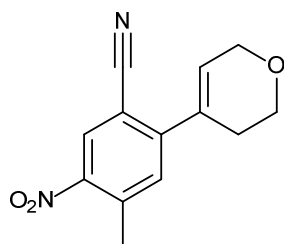
5 Se trató una disolución de intermedio 249 (2.11 g, 10.60 mmol) en DCM (106 ml) bajo una atmósfera de Ar con mCPBA (5.49 g, 31.80 mmol) y agitó a ta durante 24 h. Se extrajo la mezcla mediante filtración. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, carga seca, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 1:0 hasta 0:1). Se combinaron las fracciones puras y se concentraron hasta sequedad para proporcionar 1.65 g del intermedio 250 (rendimiento del 67%, sólido cristalino amarillo pálido).

10 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 250 partiendo de los materiales de partida respectivos.

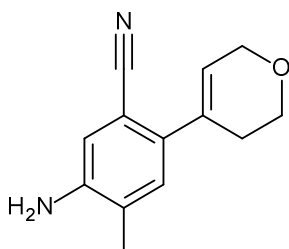
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 290	 <p>A partir del intermedio 289</p>	864 <i>sólido cristalino amarillo pálido</i>	65
Intermedio 325	 <p>A partir del intermedio 324</p>	629 <i>sólido blanco</i>	62

Ejemplo A46Preparación del intermedio 257:

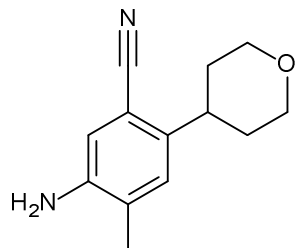
5 A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzonitrilo (2.00 g, 10.20 mmol) en H₂SO₄ (7 mL) a 0 °C, se le añadió una disolución de KNO₃ en H₂SO₄ (5 mL) (1.03 g, 10.20 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1.5 h, se vertió la mezcla de reacción en 500 mL de agua con hielo. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con cantidades copiosas de agua. Se secó el precipitado para proporcionar 2.01 g del intermedio 257 (rendimiento del 82%, polvo blanco).

Preparación del intermedio 258:

10 En un tubo sellado, se desgasificó una disolución de intermedio 257 (1.00 g, 4.15 mmol), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (1.05 g, 4.98 mmol) y K₃PO₄ (1.76 g, 8.30 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (29 mL) y agua destilada (3.86 mL) bajo N₂. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (340.00 mg, 0.41 mmol) y se desgasificó la mezcla de reacción de nuevo bajo N₂ y se calentó a 80 °C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (2 g, aceite negro) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 75:25). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.787 g del intermedio 258 (rendimiento del 78%, polvo blanco).

20 Preparación del intermedio 259:

25 Se agitó una mezcla de intermedio 258 (0.79 g, 3.22 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 72.00 mg, 0.067 mmol) en EtOAc (10 mL) a ta bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite® y se evaporó hasta sequedad para dar intermedio 259 (sólido blanco). Se usó este residuo como tal en la siguiente etapa de reacción.

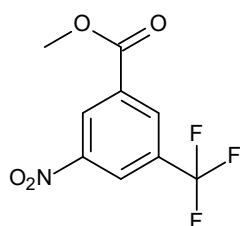
Preparación del intermedio 260:

5 Se agitó una mezcla de intermedio 259 (0.70 g, 3.27 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 174.00 mg, 0.16 mmol) en EtOH (11.5 mL) a ta bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite®. Se evaporó la fase orgánica para dar 512 mg del intermedio 260 (rendimiento del 72%, 90% de pureza basándose en CL/EM, sólido blanco).

Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo como el que se usó para la preparación del intermedio 259 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones minoritarias más relevantes del procedimiento original se indican en la columna "Masa"

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 583	<p>A partir del intermedio 582</p>	225	93
Intermedio 626	<p>A partir del intermedio 625</p>	500 Procedimiento con EtOAc como disolvente	78

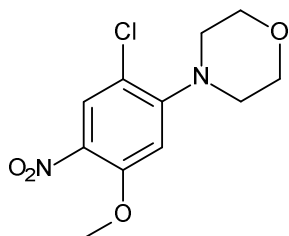
10

Ejemplo A47Preparación del intermedio 267:

Se añadió AcCl (19.5 mL) gota a gota a una disolución de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (19.50 g, 83.00 mmol) en MeOH (195 mL) a ta y se agitó durante 18 h. Se concentró la mezcla resultante a vacío, se lavó con una disolución del 10% de K₂CO₃, se extrajo dos veces con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 19 g del intermedio 267 (rendimiento del 92%).

5 Ejemplo A48

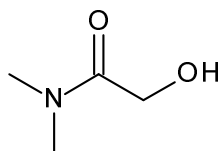
Preparación del intermedio 278:



Se agitó una mezcla de 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzoceno (1.00 g, 3.75 mmol), morfolina (395.00 µL, 4.12 mmol), K₂CO₃ (1.04 g, 7.51 mmol) en DMF (10 mL) y se calentó a 80 °C durante 18 h. Se añadió morfolina adicional (35.00 µL, 0.40 mmol) y se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante unas 23 h adicionales. Se añadió la mezcla de reacción a hielo/agua y se agitó para dar un precipitado amarillo. Se extrajo mediante filtración, se lavó con agua y EtO₂, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo. Se extrajo adicionalmente el filtrado con EtOAc (dos veces) y se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua, y salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un sólido marrón (100 mg) que se combinó con el precipitado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho de sílice de 80 g, fase móvil: ciclohexano/EtOAc que contiene 0-40% de EtOAc) para dar 703 mg del intermedio 278 (rendimiento del 69%, sólido amarillo).

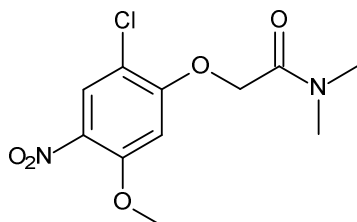
Ejemplo A49

Preparación del intermedio 283:



Se disolvió glicolato de etilo (0.91 mL, 9.61 mmol) en dimetilamina (40% en agua) (10 mL) y se agitó la mezcla resultante a ta durante 18 h. Se evaporó la reacción a presión reducida. Se recogió el residuo en EtOH y se evaporó a presión reducida (dos veces) para dar un aceite incoloro. Se purificó el residuo (950 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 25 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 95:5). Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se evaporaron a presión reducida para dar 576 mg del intermedio 283 (rendimiento del 58 %, aceite incoloro).

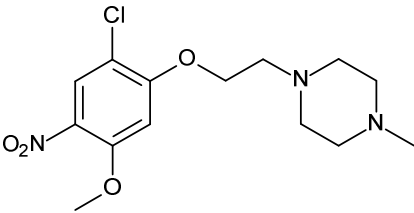
Preparación del intermedio 284:



A una disolución de intermedio 283 (376.00 mg, 3.65 mmol) en THF (20 mL), se le añadió NaH (al 60% dispersado en aceite mineral) (145.92 mg, 3.65 mmol) en porciones y se agitó la mezcla resultante a ta bajo N₂ durante 30 min. Se añadió intermedio 86 (0.50 g, 2.43 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se extinguió la reacción con NH₄Cl acuoso 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Se separaron las fases orgánicas, se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 95:5). Se combinaron las fracciones

que contienen el producto y se evaporaron a presión reducida para dar 619 mg del intermedio 284 (rendimiento del 88%, sólido blanquecino).

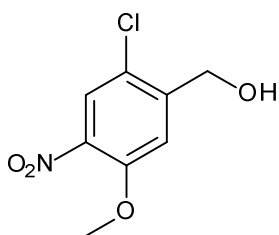
Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 284, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 321	 <p>A partir del intermedio 86 y 1-(2-hidroxietil)-4-metil-piperazina</p>	344 (43% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido amarillo</i>	72

5

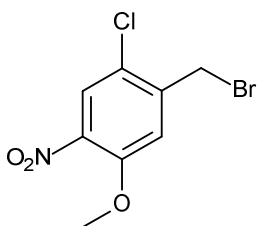
Ejemplo A50

Preparación del intermedio 294:

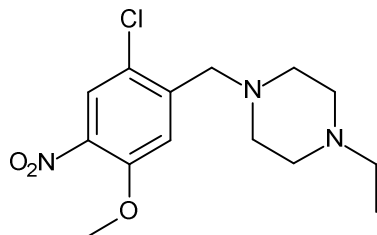


10 Se calentó una suspensión de 3-metoxi-4-nitro-fenil-metanol (1.00 g, 5.46 mmol) y NCS (1.14 g, 8.54 mmol) en CH₃CN (10 mL) hasta 80 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, fase móvil: ciclohexano/EtOAc, gradiente de desde 1:0 hasta 1:1). Se recogieron las fracciones deseadas para proporcionar 1.093 g del intermedio 294 (rendimiento del 89%, sólido amarillo).

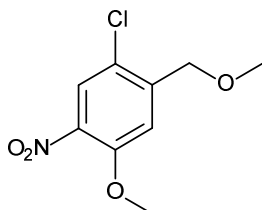
Preparación del intermedio 295:



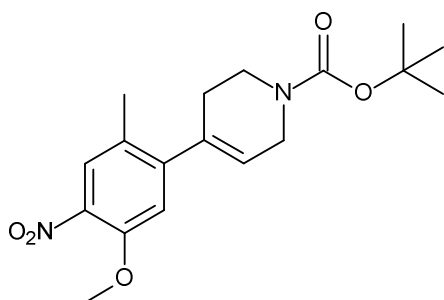
15
20 Se calentó una mezcla agitada del intermedio 294 (0.60 g, 2.76 mmol), CBr₄ (1.19 g, 3.59 mmol), PPh₃ (0.94 g, 3.59 mmol) y THF (5.5 ml) bajo atmósfera de N₂ a 0 °C hasta ta y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, fase móvil: ciclohexano/EtOAc, gradiente de desde 1:0 hasta 0:1). Se recogieron las fracciones deseadas para proporcionar 714 mg del intermedio 295 (rendimiento del 95%, sólido blanquecino).

Preparación del intermedio 296:

5 Se calentó una mezcla agitada del intermedio 295 (0.41 g, 1.45 mmol), 1-etilpiperazina (0.41 ml, 3.20 mmol), K_2CO_3 (0.44 g, 3.20 mmol) y DMF (6 ml) a 80 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla hasta ta y se repartió entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 , fase móvil: pentano y EtOAc (de 1:1 a 0:1) seguido por DCM y MeOH (de 1:0 a 9:1)). Se recogieron las fracciones deseadas para proporcionar 421 mg del intermedio 296 (rendimiento del 92%, aceite amarillo).

Ejemplo A5110 Preparación del intermedio 299:

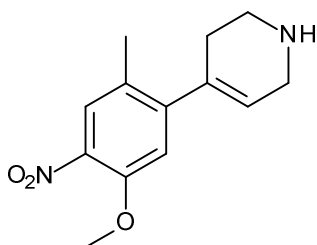
15 A una suspensión agitada del intermedio 294 (100.00 mg, 0.46 mmol) y Cs_2CO_3 (0.450 g, 1.38 mmol) en una mezcla de THF (0.5 mL) y DMF (0.5 mL) bajo una atmósfera de Ar, se le añadió yodometano (286 μ L, 4.60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 , cartucho de sílice de 12 g, fase móvil: ciclohexano/EtOAc, gradiente de desde 100:0 hasta 70:30). Se recogieron las fracciones deseadas para dar 39 mg del intermedio 299 (rendimiento del 36%, sólido amarillo muy pálido).

Ejemplo A5220 Preparación del intermedio 316:

25 Se desgasificó una disolución de 5-bromo-4-metil-2-nitroanisol (60.00 mg, 0.24 mmol) y éster de pinacol del ácido N-Boc-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-borónico (202.00 mg, 0.65 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) mediante burbujeo de Ar a través de la disolución agitada en un vial de reacción con cierre de rosca de 10 mL durante 10 min. Se añadió carbonato de sodio acuoso 2 M recién preparado (0.50 ml, 1.0 mmol), se desgasificó mediante burbujeo de N_2 a través de la disolución agitada durante 15 min, seguido por el catalizador complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (20.00 mg, 0.027 mmol). Se selló el vial de reacción bajo Ar y se calentó la mezcla hasta 100 °C (temperatura de bloque) durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta ta y se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (25 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo adicionalmente con EtOAc (25 mL).
30 Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (25 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de un tapón de Celite® y se evaporaron para dar una goma roja. Se purificó este residuo mediante

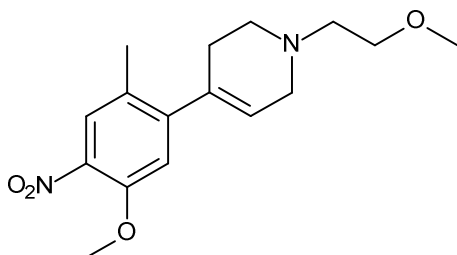
5 cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 4g, cartucho de 50µm, fase móvil: ciclohexano/EtOAc, 1 VC con 100% de ciclohexano, gradiente de desde 1:0 hasta 0:1). Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporaron para dar 94 mg del intermedio 316 (rendimiento cuant., vidrio rojo).

Preparación del intermedio 317:



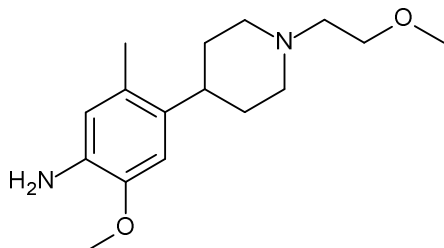
5 Se agitó una disolución de intermedio 316 (850.00 mg, 2.40 mmol) y TFA (1.90 mL, 24.80 mmol) en DCM (20 mL) a ta durante 6 h. Se purificó la mezcla de reacción directamente mediante cromatografía de intercambio catiónico (cartucho de Isolute SCX-2 de 50 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 1:0 (200 mL), 1:1 (100 mL) hasta 0:1 (50 mL). Se intercambié el matraz receptor y se liberó el producto del cartucho con una disolución de amoniaco 2 M en MeOH (150 mL). Se evaporó la disolución de producto roja resultante hasta sequedad para dar 566 mg del intermedio 317 (rendimiento del 93%, vidrio de color rojo).

Preparación del intermedio 318:

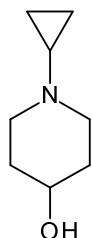


15 Se agitó una disolución de intermedio 317 (566.00 mg, 2.28 mmol), 2-bromo-1-metoxietano (520.00 µL, 2.77 mmol) y DIEA (1.20 mL, 7.01 mmol) en DMF (20 mL) a ta durante 18 h. La reacción no era completa, también se añadieron de nuevo 260 µL (2.77 mmol) de 2-bromo-1-metoxietano en porciones y la agitación continuó durante unas 7 h adicionales. Entonces se dejó estar la mezcla a ta a lo largo del fin de semana. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 mL) y se purificó directamente mediante cromatografía de intercambio catiónico (cartucho de Isolute SCX-2 de 50 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 1:0 (100 mL), 1:1 (100 mL) hasta 0:1 (50 mL). Se intercambié el matraz receptor y se eluyó el cartucho con una disolución de amoniaco 2 M en MeOH para liberar el producto como una disolución roja. Se evaporaron los disolventes y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 12 g, cartucho de SiO₂ de 15 µm, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 95:5). Se combinaron las fracciones relevantes y se evaporaron para dar 461 mg del intermedio 318 (rendimiento del 66%, goma amarilla pálida).

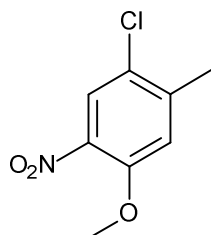
25 Preparación del intermedio 319:



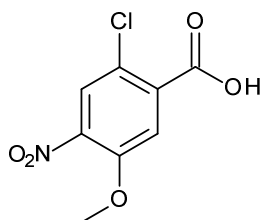
30 Se agitó una suspensión de intermedio 318 (461.00 mg, 1.51 mmol), y Pd/C (10 % en peso, 100 mg) en DCM (15 ml) y MeOH (5 mL) a ta bajo una atmósfera de H₂ durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® y se concentró a vacío. Se resuspendió el residuo en DCM (15 mL) y MeOH (5 mL) con Pd/C (10 % en peso, (100 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante unas 72 h adicionales. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® y se concentró a vacío para dar 420 mg del intermedio 319 (rendimiento cuant., aceite amarillo).

Ejemplo A53Preparación del intermedio 334:

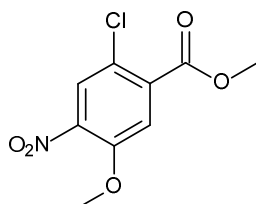
- 5 Se añadió NaBH_4 (0.54 g, 14.36 mmol) en porciones a una disolución de N-ciclopropil-4-piperidina (1.00 g, 7.18 mmol) en una mezcla de DCM (33 mL) y MeOH (3.3 mL) a 0 °C bajo Ar. Se agitó la mezcla durante 1 h y permitiendo que se calentase hasta ta. Se vertió la mezcla amarilla pálida en NaOH 1 M (20 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Se pasaron las fases orgánicas combinadas a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 1.25 g del intermedio 334 (aceite amarillo). Se usó el residuo tal cual en la siguiente etapa.

10 **Ejemplo A54**Preparación del intermedio 348:

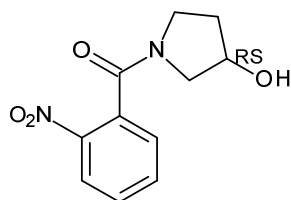
- 15 Se añadió NaH (dispersado al 60% en aceite mineral) (1.28 g, 31.99 mmol) en porciones a una disolución de 4-cloro-3-metil-6-nitrofenol (5.00 g, 26.66 mmol) en DMF (60 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 15 min a esta temperatura. Se añadió yodometano (1.83 mL, 29.33 mmol) y se calentó la mezcla hasta ta y se agitó durante 24 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Si-PPC, 80 g, fase móvil: ciclohexano/EtOAc, gradiente de desde 1:0 hasta 4:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar 4.09 g del intermedio 348 (rendimiento del 76%, sólido amarillo pálido).

20 Preparación del intermedio 349:

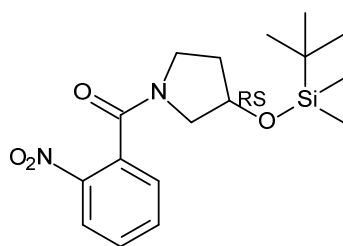
- 25 Se calentó una suspensión de intermedio 348 (4.00 g, 19.80 mmol) y KMnO_4 (6.27 g, 39.70 mmol) en agua destilada (400 mL) a reflujo durante 24 h. Se añadió una segunda parte de KMnO_4 (6.27 g, 39.70 mmol) y se continuó el calentamiento durante unas 24 h adicionales. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se acidificó hasta pH 2 con HCl conc. Se extrajo la fase acuosa varias veces con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Se recogió el residuo con DCM y se filtró el precipitado para proporcionar 1.81 g del intermedio 349 (rendimiento del 23 % basándose en una pureza del 60% evaluado mediante ^1H RMN). Se empleó intermedio 349 directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Preparación del intermedio 350:

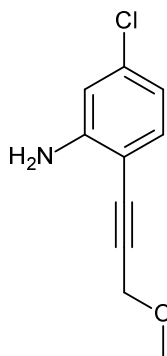
5 Se disolvió el intermedio 349 (1.81 g, 4.69 mmol) en MeOH (90 ml). Entonces, se añadió H₂SO₄ conc. (1.81 mL) y se calentó la mezcla resultante bajo reflujo durante 18 h. Después, se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se mezcló con otro lote (a partir de 498 mg del intermedio 349) y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂ irregular, 80 g, fase móvil: heptano/EtOAc, 80:20). Se mezclaron las fracciones que contienen los productos y se concentró el disolvente para proporcionar 830 mg del intermedio 350 (rendimiento del 77%).

Ejemplo A5510 Preparación del intermedio 358:

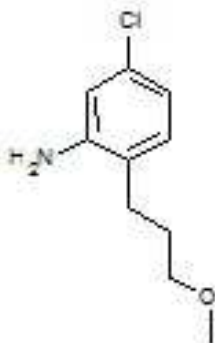
15 Se agitó una mezcla de ácido 2-nitrobenzoico (1.00 g, 5.98 mmol), 3-pirrolidino (727.00 µL, 8.97 mmol), HATU (3.40 g, 8.97 mmol) y TEA (2.50 mL, 17.95 mmol) en una mezcla de DCM/THF (40 mL, 1:1, v/v) a ta durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (2.6 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: NH₄OH/MeOH/DCM, gradiente de desde el 0% de NH₄OH, el 0% de MeOH, el 100% de DCM hasta el 1% de NH₄OH, el 10% de MeOH, el 90% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 g del intermedio 358 usado tal cual para la siguiente etapa.

20 Preparación del intermedio 359:

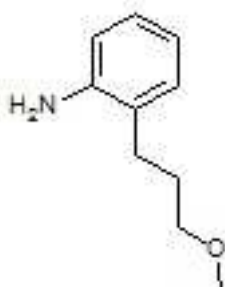
25 Se añadió una disolución de TBDMS-Cl (1.08 g, 7.18 mmol) en DCM (5 mL) a una mezcla de intermedio 358 (1.41 g, 5.98 mmol) e imidazol (1.22 g, 17.95 mmol) en Me-THF (25 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre agua. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 97:3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 921 mg del intermedio 359 (rendimiento del 44%). Se usó el intermedio 359 tal cual para la siguiente etapa.

Ejemplo A56Preparación del intermedio 376:

5 En un matraz de fondo redondo, se diluyeron 5-cloro-2-yodoanilina (2.00 g, 7.89 mmol), metil propargil éter (1.00 mL, 11.84 mmol) y TEA (1.92 mL, 13.41 mmol) en DMF. Se desgasificó la mezcla (burbujeo de N₂) y se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.28 g, 0.39 mmol) y CuI (0.30 g, 1.58 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 4 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂ irregular, 40 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 90:10 hasta 80:20). Se concentraron las fracciones de producto para proporcionar 1.013 g del intermedio 376 (rendimiento del 70%, líquido naranja que se solidificó después de reposar).

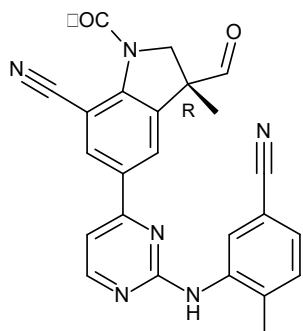
Preparación del intermedio 377 e intermedio 378:

intermedio 377

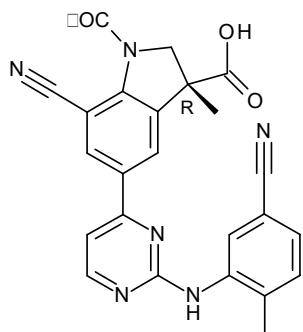


intermedio 378

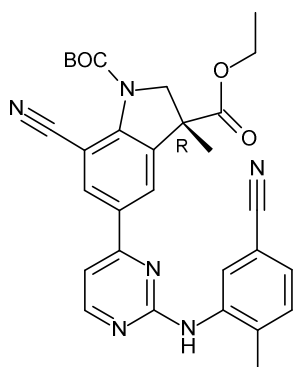
15 En un matraz de fondo redondo, se diluyó intermedio 376 (1.01g, 5.58 mmol) en MeOH (50.8 mL). Entonces se desgasificó la disolución con N₂ y se añadió Pd/C (10 % en peso, 0.50 g, 4.74 mmol). Después se hidrogenó la mezcla de reacción a 1 bar durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de Celite® y se concentró el filtrado. Entonces, se diluyó el residuo en MeOH (50 mL) y se desgasificó con N₂. Se añadió Pd/C (10 % en peso, 0.50 g, 4.74 mmol) y entonces se hidrogenó la mezcla de reacción a 1 bar durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de Celite® y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de desde 95:5 hasta 80:20). Se mezclaron las fracciones que contienen el producto y se concentraron para proporcionar 336 mg de una mezcla de intermedios 377 y 378 (rendimiento del 21%, pureza de 70:30 basándose en RMN).

Ejemplo A57Preparación del intermedio 380:

- 5 Se enfrió DCM (30 mL) hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió cloruro de oxalilo (4.53 mL, 9.06 mmol) seguido por sulfóxido de dodecilmétilo (2.11 g, 9.06 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota una suspensión de intermedio 10R (3.00 g; 6.04 mmol) en DCM (30 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, entonces se añadió DIPEA (5.21 mL, 30.21 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se agitó durante la noche. Se añadió una disolución diluida de NH_4Cl y se extrajo la fase acuosa dos veces
- 10 el residuo en Et_2O y se filtró el precipitado, se lavó con DiPE y se secó para dar 2.62 g del intermedio 380 (rendimiento del 87%).

Preparación del intermedio 381:

- 15 Se disolvió intermedio 380 (600.00 mg, 1.21 mmol) en una mezcla de alcohol *terc*-butílico (44 mL) y 2-metil-2-buteno (22 mL). Entonces, se añadió agua destilada (44 mL), seguido por dihidrogenofosfato de sodio (2.18 g, 18.20 mmol) y NaO_2Cl (2.19 g, 24.26 mmol). Se agitó vigorosamente la suspensión a ta durante la noche. Se vertió la mezcla en NH_4Cl y se extrajo con EtOAc . Se secó la fase orgánica con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente para dar 619 mg del intermedio 381 (rendimiento del 100%).

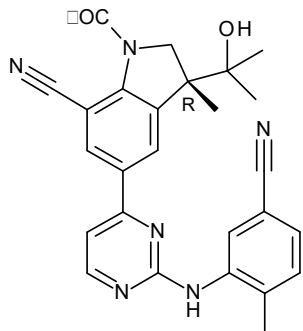
Preparación del intermedio 382:

- 20 Se agitó una mezcla de EtOH (0.28 mL, 4.85 mmol), intermedio 381 (0.62 g, 1.21 mmol), HATU (0.51 mg, 1.33 mmol), DIPEA (0.52 mL, 3.03 mmol) y DMAP (14.80 mg, 0.12 mmol) en DMF (14.4 mL) a ta durante 24 h. Se vertió la

disolución sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm , 40 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 98:2). Se combinaron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 239 mg del intermedio 382 (rendimiento del 37%, 98% de pureza basándose en CL/EM).

5

Preparación del intermedio 383:



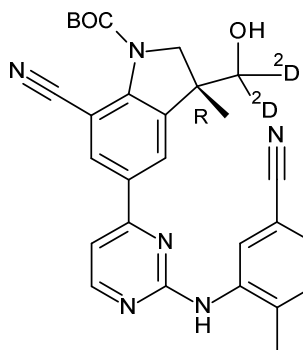
En un matraz de fondo redondo, se diluyó intermedio 382 (0.18 g, 0.34 mmol) en THF (33 mL). Entonces, se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió bromuro de metilmagnesio (0.42 mL, 1.36 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución permitiendo que la temperatura aumentase hasta ta. Se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (0.42 mL, 1.36 mmol) a ta y se agitó la mezcla de reacción durante unas 2 h adicionales. Se vertió la mezcla en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm , 24 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 95:5). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 178 mg del intermedio 383 (rendimiento del 100%, 90% de pureza basándose en CL/EM).

10

15

Ejemplo A58

Preparación del intermedio 384:



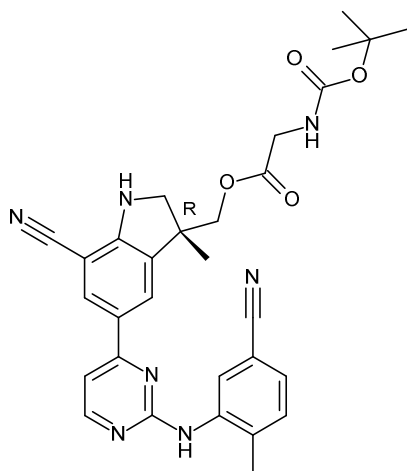
En un matraz de fondo redondo, se disolvió el intermedio 382 (164.00 mg, 0.30 mmol) en THF (5.2 mL). Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió deuteruro de aluminio y litio (34.72 mg, 0.61 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO_3 acuoso al 10% y se mezcló con otro lote (a partir de 87 mg del intermedio 382). Entonces, se diluyó la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 99:1 hasta 95:5). Se mezclaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron para proporcionar el intermedio 384 (168 mg; 72% basándose en estos dos lotes).

20

25

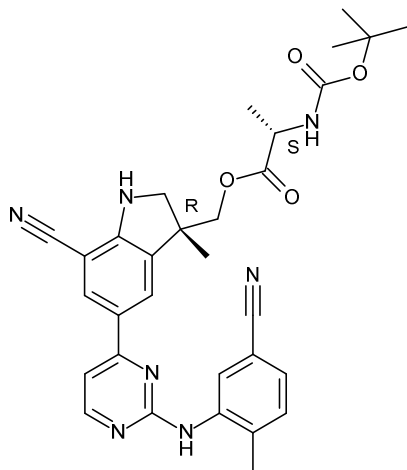
Ejemplo A59

Preparación del intermedio 385:



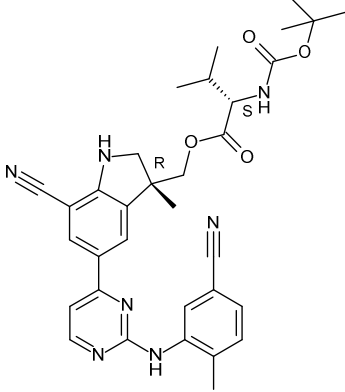
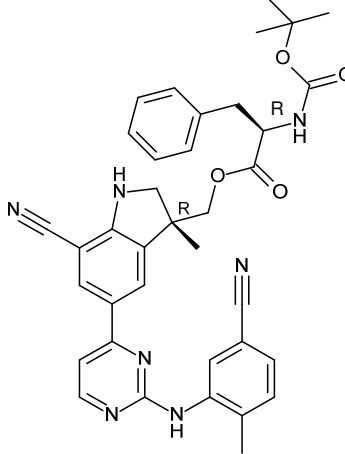
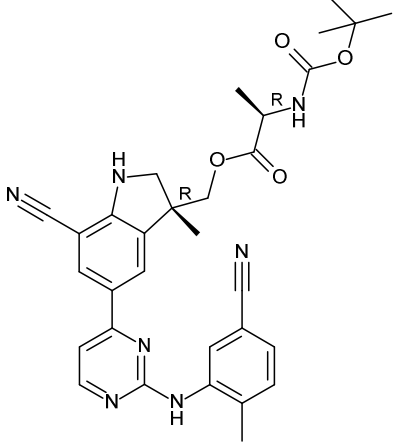
- 5 Se agitó una mezcla de compuesto 1 (4 g; 10.1 mmol), Boc-glicina (4.4 g; 25.22 mmol), HATU (9.6 g; 25.22 mmol), DIPEA (8.7 mL; 50.45 mmol) y DMAP (67 mg; 0.546 mmol) en DMF (120 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la disolución sobre agua con hielo. Entonces, se filtró el precipitado y se lavó con agua. Se disolvió el sólido en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H₂O, luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g; fase móvil: 65% de heptano, 5% de MeOH (+10% de NH₄OH), 35% de AcOEt). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 3.57 g (64%) del intermedio 385.
- 10

Preparación del intermedio 386:



- 15 Se agitó una mezcla de compuesto 1 (2.1 g; 5.30 mmol), Boc-L-alanina (2.5 g; 13.24 mmol), HATU (5 g; 13.24 mmol), DIPEA (4.5 mL; 26.48 mmol) y DMAP (35 mg; 0.29 mmol) en DMF (63 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la disolución sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H₂O, luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 150 g; fase móvil: 65% de heptano, 5% de MeOH (+10% de NH₄OH), 35% de AcOEt). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 2.73 g (91%) del intermedio 386.

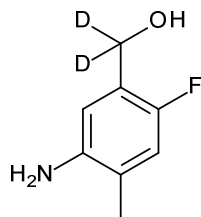
- 20 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para la preparación de los intermedios 385 y 386, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 387	 <p>A partir del compuesto 1 y Boc-L-valina</p>	438	58
Intermedio 388	 <p>A partir del compuesto 1 y Boc-D-fenilalanina</p>	800	98
Intermedio 389	 <p>A partir del compuesto 1 y Boc-D-alanina</p>	288	Cuantitativo

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 390	<p>A partir del compuesto 1 y ácido 3-terc-butoxipropanoico</p>	364	54

Ejemplo A60

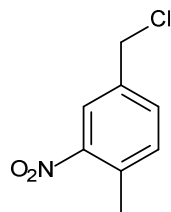
Preparación del intermedio 393:



- 5 Se añadió en porciones deuterio de aluminio y litio (263 mg; 6.27 mmol) a 5°C a una disolución de 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (383 mg; 2.09 mmol) en THF (20 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción añadiendo EtOAc y se vertió sobre agua con hielo. Entonces, se añadió más EtOAc y se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 337 mg (cuant.) de un sólido marrón que se usó sin purificación en la siguiente etapa.
- 10

Ejemplo A61

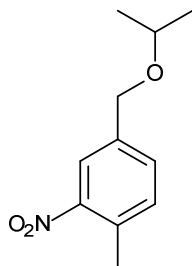
Preparación del intermedio 395:



- 15 Se agitó una mezcla de alcohol 4-metil-3-nitrobencílico (2.5 g; 14.95 mmol) y cloruro de tionilo (10 mL) en DCM (40 mL) a 80°C durante la noche. Se evaporó la mezcla a vacío.

Se purificó el compuesto en bruto (3 g) mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo: 10/1). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto a vacío para dar 2.7 g (97%) del intermedio 395 como un sólido amarillo.

Preparación del intermedio 396:

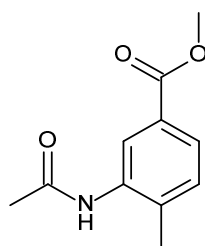


5 Se agitó una mezcla de intermedio 395 (2.7 g; 14.55 mmol) e isopropóxido de sodio (8.63 g; 105.14 mmol) en isopropanol a 100°C durante la noche. Se añadió agua (100 mL), y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 mL*2). Se lavó la fase orgánica mediante salmuera (100 mL), secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a vacío.

Se purificó el compuesto en bruto (3 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter petróleo/acetato de etilo: 10/1). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto a vacío para dar 2.1 g (69%) del intermedio 396 como un aceite transparente.

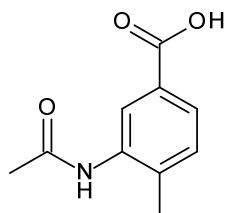
Ejemplo A62

10 Preparación del intermedio 399:



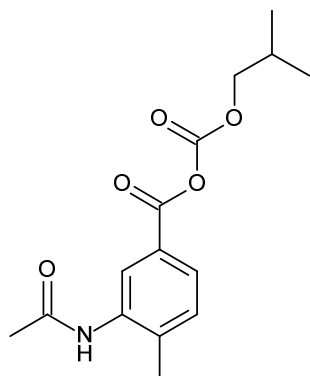
15 A una disolución de 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (5 g; 30.27 mmol) y trietilamina (4.59g; 45.4 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (3.09 g; 39.35 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (100 mL). Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con agua (30 mL*2) y éter de petróleo (30 mL*2). Se secó la torta a vacío para dar 5.6 g (88%) del intermedio 399 como un sólido blanco.

Preparación del intermedio 400:



20 A una disolución de intermedio 399 (3.4 g; 16.24 mmol) en una mezcla 1/2 de THF/agua (30 mL) se le añadió hidróxido de sodio (3.25 g; 81.2 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y se vertió en una mezcla de agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se separó la fase acuosa y se acidificó mediante HCl (12 M) hasta pH=2. Se filtró el sólido precipitado y se secó para proporcionar 2.7 g (86%) del intermedio 400 como un sólido blanco.

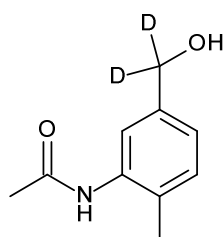
Preparación del intermedio 401:



5 A una disolución de intermedio 400 (2.7 g; 13.97 mmol) en THF (20 mL) se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (2.3 g; 16.8 mmol) a 0°C. Entonces, se añadió DIPEA (5.42 g; 41.93 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas.

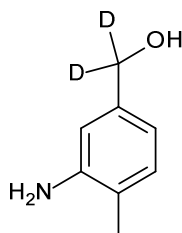
Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 mL) y se lavó la fase orgánica con agua (15 mL*3). Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 3.87g (94%) del intermedio 401 como un sólido de color amarillo claro.

Preparación del intermedio 402:



10 A una disolución de intermedio 401 (2 g; 6.82 mmol) en metanol deuterado (50 mL) se le añadió, lentamente a 0°C, borodeuteruro de sodio (1.43 g; 34.1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: petróleo/acetato de etilo: desde 100:0 hasta 0:100). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente para proporcionar 988 mg (80%) del intermedio 402 como un sólido blanco.

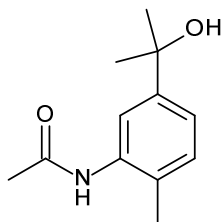
Preparación del intermedio 403:



20 Se agitó la mezcla de intermedio 402 (980 mg; 5.41 mmol) e hidróxido de sodio (18.2 g; 324.45 mmol) en una mezcla 4/1 de metanol/agua (20 mL) a 90°C durante 48 horas. Se concentró la mezcla, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL*3). Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 650 mg (86%) del intermedio 403 como un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo A63

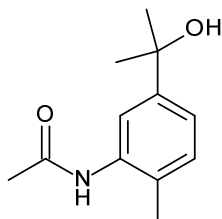
Preparación del intermedio 405:



5 A una disolución de intermedio 399 (1 g; 4.82 mmol) en THF (30 mL) se le añadió, gota a gota a -78°C bajo N_2 , bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O ; 8.04 mL; 24.13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (60 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo ($50\text{ mL}\times 3$). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío para dar el compuesto en bruto.

10 Se purificó el compuesto en bruto (0.9 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo: 1/3). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto a vacío para dar 700 mg (70%) del intermedio 405 como un sólido blanco.

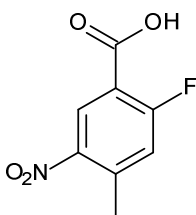
Preparación del intermedio 406:



15 Se preparó el intermedio 406 siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación del intermedio 403, partiendo del intermedio 405 (490 mg; 89%; sólido amarillo).

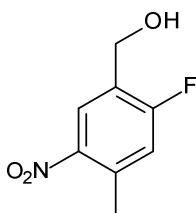
Ejemplo A64

Preparación del intermedio 408:



20 A una disolución de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (1 g; 6.5 mmol) en ácido sulfúrico (15 mL) se le añadió, gota a gota a lo largo de 3 minutos a 0°C , una mezcla de C recién preparado (0.415 mL) y B (0.44 mL; 10.5 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h y se añadió cuidadosamente a 66 ml de hielo/agua con hielo. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se filtró el precipitado obtenido y se secó a vacío a 50°C para dar 1.26 g (98%) del intermedio 408 como un sólido blanco.

Preparación del intermedio 409:



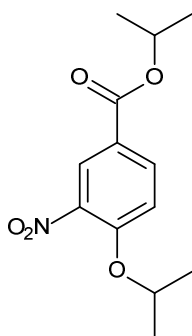
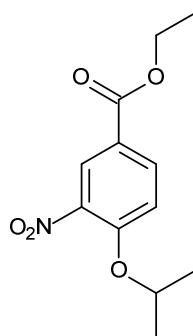
25

Se disolvió el intermedio 408 (1.26 g; 6.32 mmol) en THF (15.7 mL). Se añadió gota a gota complejo de borano-THF (1 M; 19 mL; 19 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante la noche a 50°C. Se extinguió la mezcla con 60 mL de un NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (80 mL*3). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente a vacío para dar 1.17 g (100%) del intermedio 409 como un sólido amarillo.

5

Ejemplo A65

Preparación del intermedio 413



e intermedio 414

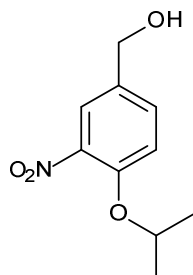
Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de sodio (28.15 mL; 28.15 mmol) a una disolución de isopropanol (2.15 mL; 28.15 mmol) y THF (150 mL) a 0 °C y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió la disolución resultante a una disolución de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (4 g; 18.76 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua (80 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 mL*3), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un sólido amarillo.

10

Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 hasta 60/40). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 3.2 g de una mezcla indeterminada de intermedios 413 y 414 como un sólido amarillo.

15

Preparación del intermedio 415:

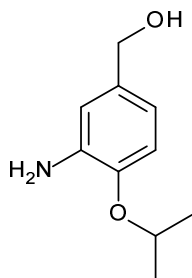


Se añadió hidruro de aluminio y litio (0.7 g; 18.44 mmol) a una disolución de intermedios 413 y 414 (3.2 g) en THF (60 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante la noche a ta. A 0°C, se añadió agua (0.49 ml) seguido por una disolución acuosa al 10% de NaOH (0.49 ml) y agua adicional (1.47 ml). Se secó la mezcla sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 hasta 60/40). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se concentró el disolvente hasta sequedad a vacío para dar 420 mg (32%) del intermedio 415 como un aceite amarillo.

20

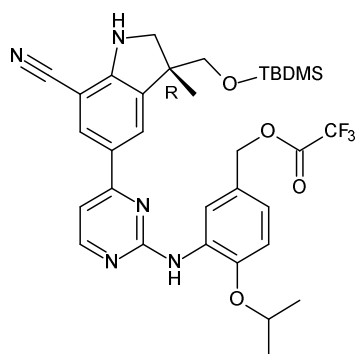
25

Preparación del intermedio 416



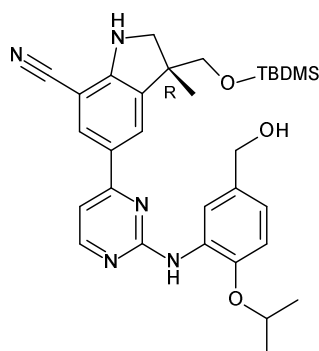
- 5 Se hidrogenó una mezcla de intermedio 415 (500 mg; 2.37 mmol) en metanol (10 mL) a ta (15 Psi) con platino sobre carbón activo como catalizador. Después de la captación de H₂ (3 equiv), se agitó la mezcla durante la noche a ta. Se retiró por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado para dar 400 mg (93%) del intermedio 416 como un aceite marrón.

Preparación del intermedio 418:



- 10 A una disolución de intermedio 417 (340 mg; 0.41mmol) en DCM se le añadió ácido trifluoroacético (0.8 mL; 10.45 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a ta, entonces se vertió sobre agua (15 mL) y se ajustó el pH a 10 con Na₂CO₃ acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con DCM (30 mL*3), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 420 mg (59%) del intermedio 418 como un sólido amarillo.

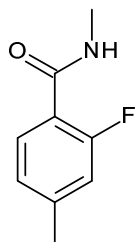
Preparación del intermedio 419:



- 15 Se agitó una mezcla de intermedio 418 (400 mg; 0.36 mmol) y carbonato de potasio (178.5 mg; 1.29 mmol) en metanol (5 mL) durante 30 min a 80°C. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite que se lavó con EtOAc (10 mL*3). Se concentraron los filtrados combinados hasta sequedad para dar 320 mg (95%) del intermedio 419 como un aceite amarillo.

Ejemplo A66

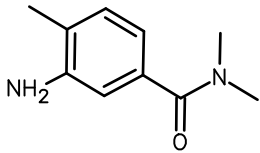
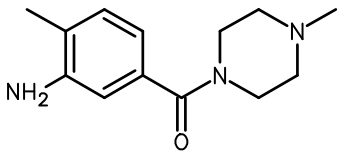
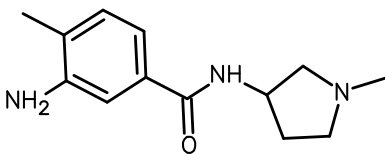
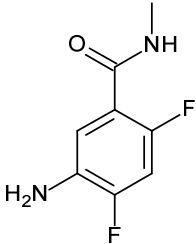
Preparación del intermedio 420:

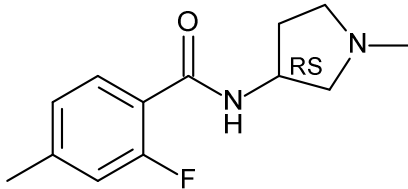
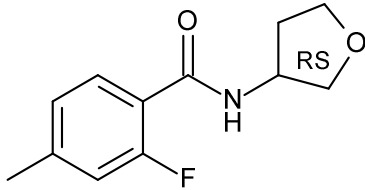
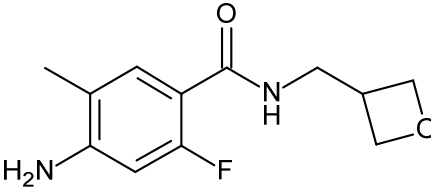
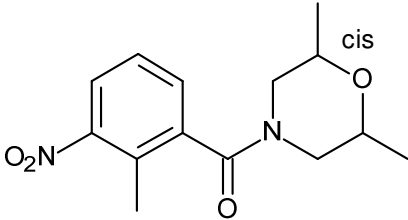


5 Se realizó esta reacción dos veces sobre 5 g de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico. Se agitó una mezcla de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (5 g; 32.4 mmol), HATU (13.6 g; 35.7 mmol) y DIPEA (12.3 mL; 71.4 mmol) en DCM (129 mL) durante 30 min y se añadió metilamina (17.8 mL g; 35.7 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 5 h. Se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μ m, 120 g, eluyente: heptano/EtOAc: De 80/20 a 10/90). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 9.07 g (84%) del intermedio 420.

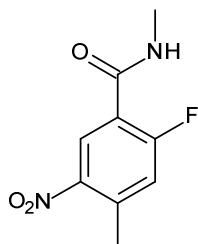
10 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para la preparación de los intermedios 420, partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones minoritarias más relevantes del procedimiento existente se indican en la columna "Masa"

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 432	<p>A partir de ácido 3-amino-4-metilbenzoico y 1-(2-aminoetil)pirrolidina</p>	288	36
Intermedio 434	<p>A partir de ácido 3-amino-4-metilbenzoico y 2-(4-morfolino)etilamina</p>	126	12

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 436	 <p data-bbox="480 667 919 723">A partir de ácido 3-amino-4-metilbenzoico y dimetilamina</p>	700	100
Intermedio 438	 <p data-bbox="480 1070 919 1126">A partir de ácido 3-amino-4-metilbenzoico y 2-(4-morfolino)etilamina.</p>	1530	100
Intermedio 441	 <p data-bbox="480 1487 919 1543">A partir de ácido 3-amino-4-metilbenzoico y 1-metilpirrolidin-3-amina</p>	441	53
Intermedio 443	 <p data-bbox="480 1861 919 1917">A partir de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico y metilamina</p>	356	66

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 445	 <p>A partir de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico y 1-metilpirrolidin-3-amina</p>	773	100
Intermedio 450	 <p>A partir de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico y clorhidrato de 3-aminotetrahidrofurano</p>	554	77
Intermedio 495	 <p>A partir de oxetan-3-ilmetanamina e intermedio 494</p>	900	76
Intermedio 521a	 <p>A partir de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico y cis-2,6-dimetilmorfolina</p>	1500	98

Preparación del intermedio 421:

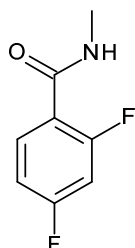


5 Se añadió una mezcla de ácido nítrico fumante (3.3 mL; 79.28 mmol) en ácido sulfúrico (4 mL) gota a gota a 5°C a lo largo de 3 minutos (baño de hielo) a una disolución de intermedio 420 (9 g; 53.83 mmol) en ácido sulfúrico (120 mL) [sin exotermicidad]. Se agitó la mezcla de reacción a 5°C durante 3 horas y se extinguió cuidadosamente con

hielo/agua con hielo (500 mL) a 0-5°C. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 1 h. Se filtró el precipitado, se lavó con agua con hielo (3 x 300 mL) y se secó. Se solubilizó el sólido obtenido con DCM y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 10.47 g (92%) del intermedio 421 como un sólido blanco.

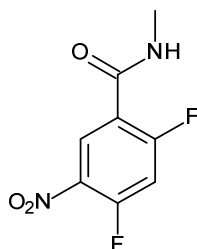
Ejemplo A67

5 Preparación del intermedio 424:



10 Se agitó una mezcla de ácido 2,4-difluorobenzoico (2 g; 12.65 mmol), HATU (5.3 g; 13.915 mmol) y DIPEA (4.8 mL; 27.83 mmol) en DCM (50 mL) durante 30 min y se añadió metilamina 2 N en THF (7 mL; 13.915 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se filtró a través de chromabond® y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; gradiente: del 20% de EtOAc, el 80% de heptano hasta el 40% de EtOAc, el 60% de heptano). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 1.68 g (77%) del intermedio 424.

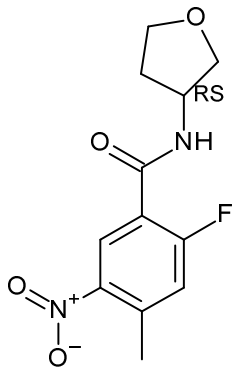
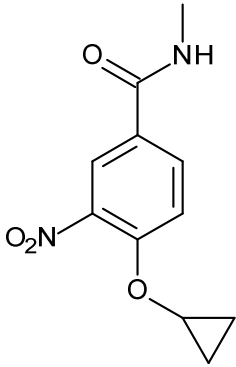
Preparación del intermedio 425:



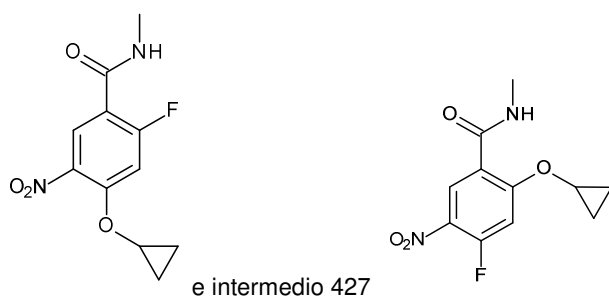
15 Se añadió una mezcla de ácido nítrico fumante (0.6 mL; 14.456 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (1 mL) gota a gota a 5°C a una disolución de intermedio 424 (1.68 g; 9.816 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (21 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 5°C durante 4 horas y se vertió sobre agua con hielo. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó produciendo 1.38 g (65%) del intermedio 425.

20 Se prepararon los intermedios en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para la preparación de los intermedios 425, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 446		638	70

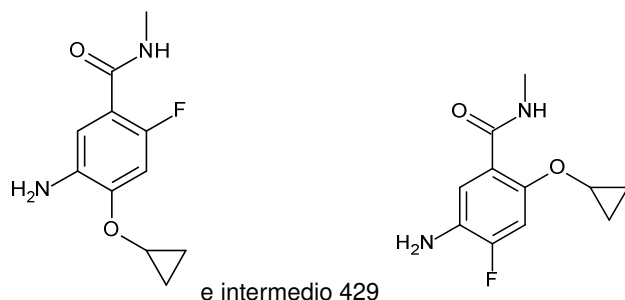
	A partir del intermedio 445		
Intermedio 451	 <p>A partir del intermedio 450</p>	426	65
Intermedio 489	 <p>A partir del intermedio 488</p>	354	53

Preparación del intermedio 426



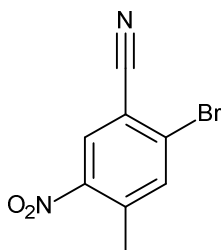
- 5 Se calentó una mezcla de intermedio 425 (1.15 g; 5.32 mmol), ciclopropanol (337 μ L; 5.32 mmol) y carbonato de cesio (3.5 g; 10.64 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a 80°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se diluyó con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de chromabond® y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 50 g; fase móvil: gradiente de desde el 20% de EtOAc, el 80% de heptano hasta el 40% de EtOAc, el 60% de heptano). Se recogieron las fracciones que contenían los productos y se evaporaron hasta sequedad produciendo 860 mg (63%) de una mezcla
- 10 de intermedios 426 y 427 usada directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Preparación del intermedio 428

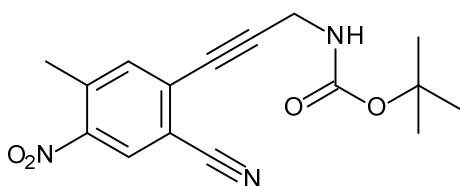


5 Se calentó una mezcla de intermedio 426 y 427 (860 mg; 3.38 mmol), polvo de hierro (945 mg; 16.91 mmol) y cloruro de amonio (724 mg; 13.53 mmol) en etanol (22 mL) y agua (5.6 mL) a 70°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró sobre Celite® y se basificó con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad produciendo 791 mg de una mezcla de intermedios 428 y 429 directamente enviada a la siguiente etapa.

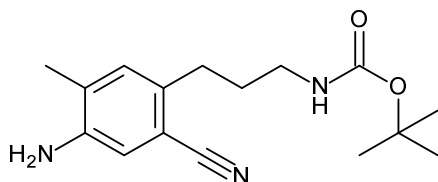
Ejemplo A68

Preparación del intermedio 455:

10 A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzonitrilo (4.0 g; 20.40 mmol) en ácido sulfúrico (6 mL) a 0°C se le añadió nitrato de potasio (2.063 g; 20.40 mmol) en ácido sulfúrico (18 mL). Después de agitar a 0°C durante 1.5 horas, se vertió la mezcla de reacción en 500 mL de agua con hielo. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con cantidades copiosas de agua. Se secó el precipitado para dar 4.5 g (91%) del intermedio 455.

15 Preparación del intermedio 456:

20 Se purgó una mezcla de intermedio 455 (500 mg; 2.07 mmol), *N*-*tert*-butilfosfina (0.0287 mL; 0.122 mmol), diisopropilamina (0.33 mL; 2.41 mmol), yoduro de cobre (I) (4.7 mg; 0.024 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (57 mg; 0.081 mmol) en 1,4-dioxano (8.8 mL) con N₂ tres veces y se calentó a 45°C durante 1 h. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (80 g; 15-40 μm, eluyente: heptano/EtOAc: de 100/0 a 0/100). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.594 g (91%) del intermedio 456.

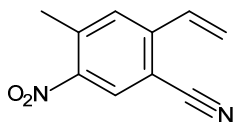
Preparación del intermedio 457:

25

Se hidrogenó una mezcla de intermedio 456 (555 mg; 1.76 mmol) y Pd (10%) sobre carbón activo (187 mg) en EtOAc (11 mL) a ta bajo 1 bar de H₂ durante la noche. Se filtró la mezcla sobre Celite y se evaporó el filtrado hasta sequedad para dar 0.352 g (69%) del intermedio 457.

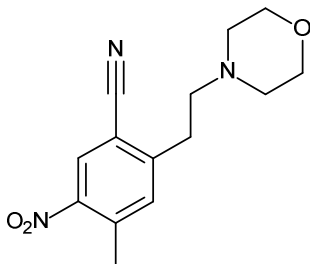
Ejemplo A69

5 Preparación del intermedio 465:



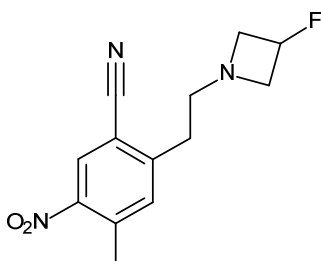
- 10 Se desgasificó una mezcla de intermedio 455 (0.5 g; 2.074 mmol), 2-vinil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.528 mL; 3.11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg; 0.104 mmol) en Na₂CO₃ 2 N (1.82 mL; 3.63 mmol) y 1,4-dioxano (5.2 mL) y entonces se calentó a 100°C durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (80 g, 15-40 μm, eluyente: heptano/EtOAc: de 100/0 a 0/100). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.181 g (46%) del intermedio 465.

Preparación del intermedio 466:

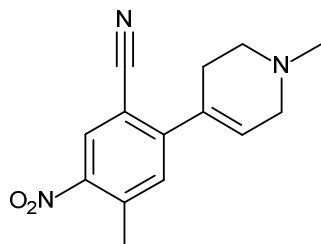


- 15 Se agitó una mezcla de intermedio 465 (250 mg; 1.33 mmol) y morfolina (821 mg; 6.64 mmol) en MeOH (4.7 mL) a 60°C durante 1 h en un tubo sellado. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm, 24 g, eluyente: DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.329 g (90%) del intermedio 466.

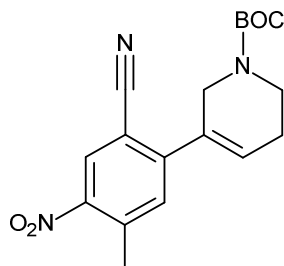
20 Preparación del intermedio 469:



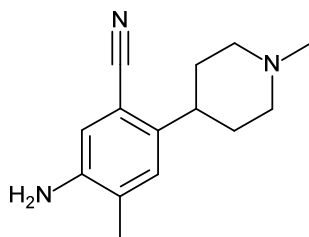
Se preparó el intermedio 469 usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 466, partiendo del intermedio 465 y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (247 mg; 67%).

Ejemplo A70Preparación del intermedio 472:

- 5 Se desgasificó con N₂ una mezcla de intermedio 455 (500 mg; 2.07 mmol), éster de pinacol del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (509 mg; 2.28 mmol) y fosfato de potasio (881 mg; 41.5 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) y agua (4 mL). Se añadió dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno- paladio(ii)-diclorometano (17 mg; 0.0207 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 15 min usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que oscilaba entre 0 y 400 W. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM.
- 10 Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; fase móvil: DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.515 g (96%) del intermedio 472.

Preparación del intermedio 475:

- 15 Se sintetizó el intermedio 475 usando el mismo método que el usado para la preparación del intermedio 472 partiendo del intermedio 455 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1.45 g; 93%).

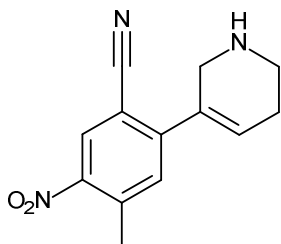
Preparación del intermedio 473:

- 20 Se hidrogenó una disolución de intermedio 472 (0.478 mg; 1.86 mmol) en MeOH (21.9 mL) bajo 2 bares de H₂ a ta en presencia de paladio al 10% sobre carbón activo (54.8 mg) durante la noche. Se separó por filtración la mezcla sobre Celite y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 g, 15-40 μm, eluyente: DCM/MeOH: de 100/0 a 90/10). Se mezclaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente para dar 0.155 g (36%) del intermedio 473.

25

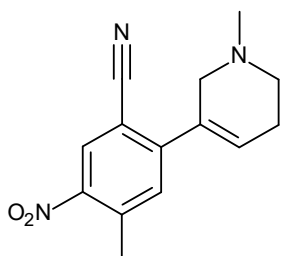
Ejemplo A71

Preparación del intermedio 476:



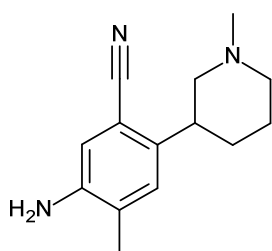
- 5 Se añadió TFA (4.4 mL; 58 mmol) a una disolución de intermedio 475 (1.45 g; 4.22 mmol) en DCM (22 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min, entonces se vertió en hielo, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente produciendo 0.89 g (87%) del intermedio 476.

Preparación del intermedio 477:



- 10 Se añadió formaldehído (0.54 mL; 7.24 mmol) a una disolución de intermedio 476 (0.873 g; 3.59 mmol) y acetato de sodio (0.295 g; 3.6 mmol) en MeOH (30 ml) y DCM (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.53 g; 7.19 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se vertió la mezcla en hielo, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm , 80 g, eluyente: DCM/MeOH: de 100/0 a 90/10). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.15 g (99%) del intermedio 477.
- 15

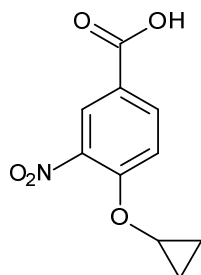
Preparación del intermedio 478:



- 20 Se sintetizó el intermedio 478 usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 473 partiendo del intermedio 477 (1.04g; 84% de pureza basándose en CL/EM).

Ejemplo A72:

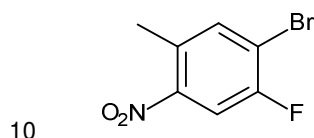
Preparación del intermedio 488:



- 5 Se calentó una mezcla de intermedio 40 (575 mg; 2.816 mmol) en HCl concentrado (11 mL) a 100°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua helada y se extrajo con Et₂O. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad produciendo 632 mg del intermedio 488.

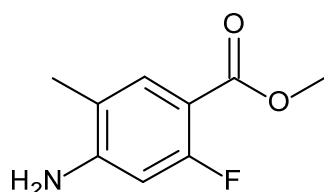
Ejemplo A73:

Preparación del intermedio 492:



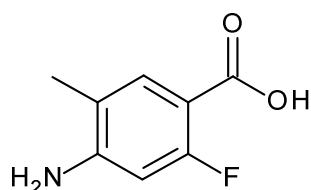
- 10 Se añadió gota a gota una disolución de nitrato de potasio (2.46 g; 0.024 mol) en ácido sulfúrico concentrado (36 ml) a una temperatura por debajo de 5°C a una disolución de 3-bromo-4-fluorotolueno (2.52 mL; 0.02 mol) en ácido sulfúrico concentrado (4 ml). Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas, entonces, se vertió sobre agua con hielo. Se filtró el precipitado obtenido y se secó produciendo 3.94 g (84%) del intermedio 492.

- 15 Preparación del intermedio 493:



- 20 En un autoclave (300 mL) purgado con N₂ se añadió intermedio 492 (2.93 g; 12.5 mmol) en MeOH (117 mL). Se añadió trietilamina (3.58 mL; 25 mmol), luego dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.615 g; 0.751 mmol). Se purgó el autoclave y se agitó la mezcla durante la noche bajo 30 bares de monóxido de carbono a 90°C. Se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm, 90 g, eluyente: heptano/EtOAc: de 100/0 a 0/100). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.22 g (28%) del intermedio 493.

Preparación del intermedio 494:

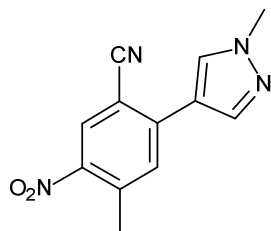


- 25 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (0.9 g; 21.4 mmol) en agua (4.4 mL) a una disolución de intermedio 494 (0.982 g; 5.36 mmol) en THF (47 mL). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo, se acidificó con HCl acuoso 3 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre

MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente produciendo 907 mg del intermedio 494 directamente enviado a la siguiente etapa.

Ejemplo A74:

Preparación del intermedio 497:



5

En un tubo sellado, se purgó con N₂ una disolución de 2-bromo-4-metil-5-nitro-benzonitrilo (1.0 g; 4.15 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.29 g; 6.22 mmol) y K₃PO₄ (2.64 g; 12.44 mmol) en 1,4-dioxano (30.8 mL) y agua destilada (9.7 mL). Se añadió PdCl₂dppf (340 mg; 415 μmol), se purgó la mezcla de reacción de nuevo con N₂ y se calentó a 80 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: gradiente de desde el 0% de EtOAc, el 100% de heptano hasta el 40% de EtOAc, el 60% de heptano). Se recogieron las fracciones y se evaporaron hasta sequedad produciendo 800 mg (80%) del intermedio 497.

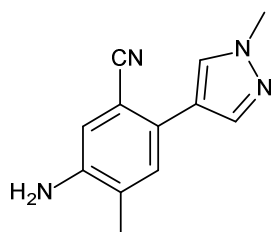
10

Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para intermedio 497 partiendo de los materiales de partida respectivos.

15

Número del intermedio	Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 498	<p>A partir de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano</p>	170 mg	52%

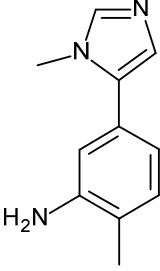
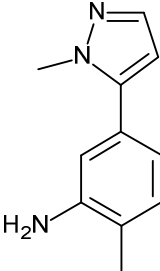
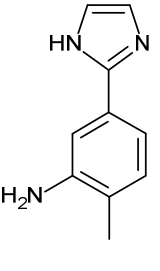
Intermedio 499:



20

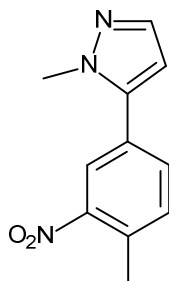
Se agitó una mezcla de intermedio 497 (800 mg; 3.30 mmol) y Pd/C (10% en peso; 176 mg) en MeOH (8.3 mL) a temperatura ambiente bajo 1 atm. de H₂ durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite® y se evaporó el filtrado hasta sequedad produciendo 700 mg del intermedio 499.

Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 499 partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 500	 <p>A partir del intermedio 498</p>	147 mg	100%
Intermedio 500B	 <p>A partir del intermedio 500A</p>	700 mg	93%
Intermedio 501	 <p>A partir de 2-(4-metil-3-nitrofenil)-1H-imidazol</p>	1.4 g	87%

Ejemplo A75:

Intermedio 500A:

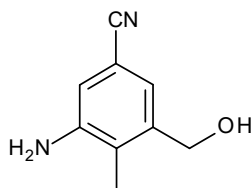


- 5 Se agitó una mezcla de 2-nitro-4-bromo tolueno (1g; 4.629 mmol), ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-borónico (874 mg; 6.94 mmol), K₂CO₃ (1.024 g; 7.406 mmol), PdCl₂dppf (339 mg; 0.463 mmol) en DMF (19 mL) a 85 °C durante 18 h. Se evaporó la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

- 10 Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de desde el 0% de EtOAc, el 100% de heptano hasta el 30% de EtOAc, el 70% de heptano). Se recogieron las fracciones y se evaporaron hasta sequedad produciendo 870 mg (87%) del intermedio 500A.

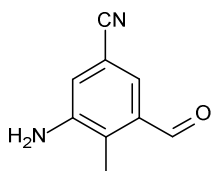
Ejemplo A76

Intermedio 510:



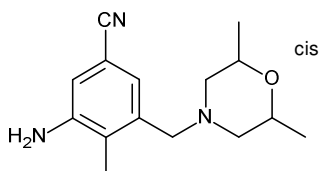
- 5 Se añadió gota a gota una disolución de hidruro de aluminio y litio 1 M en THF (1.5 mL; 1.56 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 3-amino-5-ciano-2-metil-benzoico (297 mg; 1.56 mmol) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad produciendo 216 mg (85%) del intermedio 510.

Intermedio 512:



- 10 Se calentó una mezcla de intermedio 510 (341 mg; 2.10 mmol) y dióxido de manganeso (913 mg; 10.51 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró a través de un lecho de Celite® y se evaporó hasta sequedad produciendo 300 mg (89%) del intermedio 512 que se envió directamente a la siguiente etapa.
- 15 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 512 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes del método original se indican en la columna 'Cantidad'.

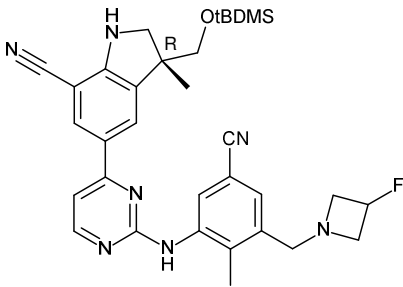
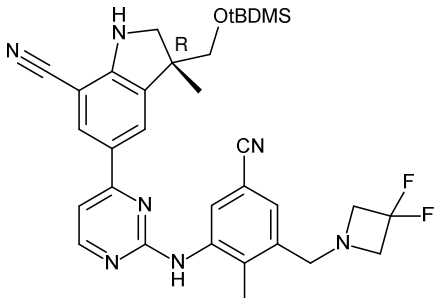
Número intermedio	del Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 515	<p>A partir del intermedio 511</p>	120 mg Modificación del procedimiento: 18 h a 100°C	42%

Preparación del intermedio 513:

20

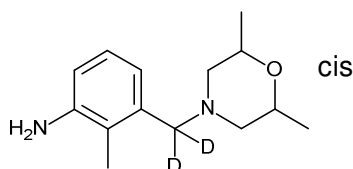
5 Se agitó una mezcla de intermedio 512 (551 mg; 3.44 mmol), *cis*-2,6-dimetilmorfolina (847 μ L; 6.88 mmol) y AcOH (387 μ L; 6.76 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.45 g; 6.88 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se filtró a través de chromabond® y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía (SiOH irregular, 24 g; fase móvil: gradiente de desde el 20% de EtOAc, el 80% de heptano hasta el 40% de EtOAc, el 60% de heptano). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 632 mg (52%, pureza del 73% basándose en CL/EM) del intermedio 513 que se envió directamente a la siguiente etapa.

10 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 513 partiendo de los materiales de partida respectivos.

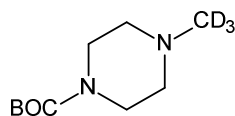
Número del intermedio	Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 516	 <p>A partir del intermedio 515 y clorhidrato de 3-fluoroazetidina</p>	100 mg	55%
Intermedio 517	 <p>A partir del intermedio 515 y 3,3-difluoroazetidina</p>	106 mg 81% de pureza (CLEM)	31%

Ejemplo A77

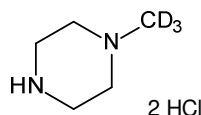
Preparación del intermedio 519:



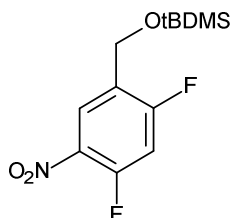
15 Se añadió en porciones deuterio de aluminio y litio (203 mg; 4.832 mmol) a 5°C a una disolución de intermedio 521b (400 mg; 1.61 mmol) en THF (16 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción añadiendo EtOAc y se vertió sobre agua con hielo y se añadió más EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 12 g; fase móvil: gradiente de desde el 0% de MeOH, el 100% de DCM hasta el 5% de MeOH, el 95% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 286 mg (75%) del intermedio 519.

Ejemplo A78Preparación del intermedio 523:

- 5 Se calentó una mezcla de 1-Boc-piperazina (5 g; 26.845 mmol), yodometano-D3 (1.7 mL; 26.845 mmol) y carbonato de potasio (11 g; 80.54 mmol) en ACN (200 mL) hasta 85°C durante 18 h. Se filtró la suspensión y se lavó el material insoluble con EtOAc. Se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. Se recogió el residuo con DCM y se filtró el material insoluble. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: gradiente de desde el 5% de MeOH, el 95% de DCM hasta el 10% de MeOH, el 90% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 3.25 g (59%) del intermedio 523.

Preparación del intermedio 524:

- 15 Se añadió una disolución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (11 mL; 44.27 mmol) a una disolución de intermedio 523 (3 g; 14.757 mmol) en ACN (70 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se filtró el precipitado, se lavó con ACN, luego Et₂O y se secó produciendo 2.54 g (98%) del intermedio 524.

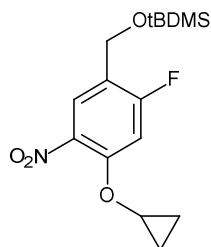
Ejemplo A79Preparación del intermedio 525:

- 20 Se añadió gota a gota una disolución de cloro-*tert*-butildimetilsilano (391 mg; 2.59 mmol) en DCM (1.7 mL) a 5°C a una disolución de 2,4-difluoro-5-nitro-bencenometanol (490 mg; 2.59 mmol) y Et₃N (720 μL; 5.18 mmol) en DCM (3 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche.

Alternativamente, se realizó la misma reacción usando las mismas condiciones partiendo de 2,4-difluoro-5-nitro-bencenometanol (500 mg; 2.644 mmol) y éster *tert*-butildimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico (0.607 mL; 2.64 mmol)

- 25 Se combinaron las dos mezclas de reacción para el tratamiento final:

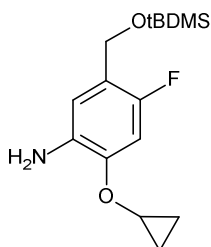
- 30 Se añadió DCM y se vertió la suspensión sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se decantó la fase orgánica, se lavó con agua, luego con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: gradiente de desde el 10% de EtOAc, el 90% de heptano hasta el 30% de EtOAc, el 70% de heptano). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 858 mg del intermedio 525 (cuantitativo).

Preparación del intermedio 526:

5 Se calentó una mezcla de intermedio 525 (858 mg; 2.83 mmol), ciclopropanol (717 μ L; 11.3 mmol) y carbonato de cesio (1.84 g; 5.66 mmol) en 1,4-dioxano (9.5 mL) a 100°C durante 2 h. Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM (tres veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: gradiente de desde el 10% de EtOAc, el 90% de heptano hasta el 20% de EtOAc, el 80% de heptano). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 581 mg (60%) del intermedio 526.

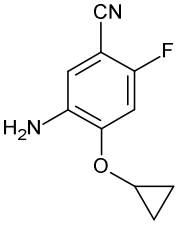
10 Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 526 partiendo del material de partida respectivo. La desviación menor más relevante del procedimiento original se indica en la columna 'rendimiento'.

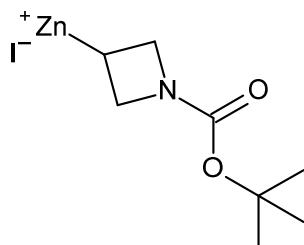
Número del intermedio	Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 529	<p>A partir de 2,4-difluoro-5-nitrobenzocnitrilo</p>	790 mg	65% Modificación del procedimiento: 1 h a 80°C

15 Preparación del intermedio 527:

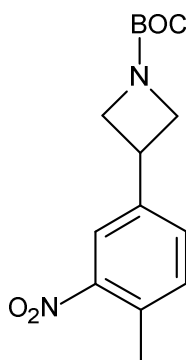
20 Se calentó una mezcla de intermedio 526 (527 mg; 1.543 mmol), polvo de hierro (431 mg; 7.717 mmol) y NH_4Cl (330 mg; 6.174 mmol) en EtOH (10 mL) y agua destilada (2.5 mL) a 70°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró sobre celite® y se basificó con una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 . Se decantó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad produciendo 485 mg (cuantitativo) del intermedio 527 directamente enviado a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 527 partiendo del material de partida respectivo.

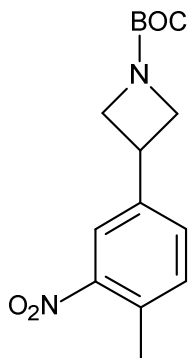
Número del intermedio	del Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 530	 <p>A partir del intermedio 529</p>	670 mg	98%

Ejemplo A80Preparación del intermedio 532:

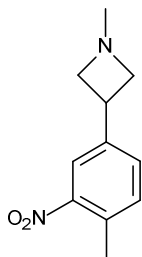
- 5 En un matraz seco, se suspendió zinc (4.05 g; 62 mmol) en dimetilacetamida secada (200 mL) bajo N₂. Se calentó la suspensión hasta 65°C, y entonces se añadieron dibromoetano (0.45 g; 2.39 mmol) y clorotrimetilsilano (0.207 g; 1.91 mmol), y entonces se agitó a 65°C durante 0.5 horas. Se añadió 1-*tert*-butoxicarbonil-3-yodoazetidina (13.5 g; 47.68 mmol) en dimetilacetamida (100 mL) gota a gota a 65°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se usó directamente el producto en bruto sin tratamiento final y purificación para la siguiente etapa de reacción.
- 10

Preparación del intermedio 533:

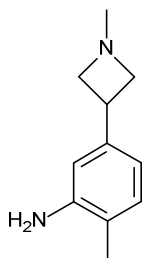
- 15 Se agitó una mezcla de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenzoceno (6.06 g; 28.08 mmol), intermedio 532 (16.62 g; 47.68 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (703 mg; 0.86 mmol) y yoduro de cobre (I) (323.7 mg; 1.7 mmol) en dimetilacetamida (300 mL) a 90°C durante la noche bajo N₂. Se añadió agua (900 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (600 mL*2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se purificó el intermedio en bruto (8 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=3/1). Se mezclaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron a vacío para dar 5 g del intermedio 533 (61%) como un aceite amarillo.
- 20

Preparación del intermedio 534:

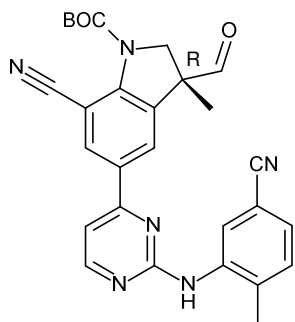
5 Se agitó una disolución de intermedio 533 (5 g; 17.1 mmol) y HCl 4 M en dioxano (50 mL; 200 mmol) en dioxano (20mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla a vacío para dar 3.91 g del intermedio en bruto 534 que se envió directamente a la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación adicional.

Preparación del intermedio 535:

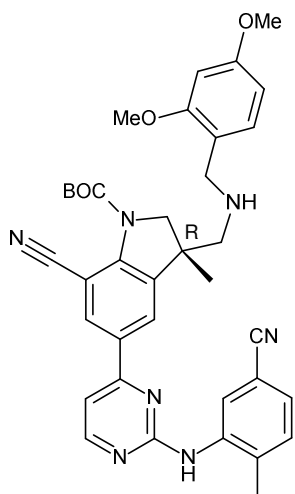
10 Se agitó una mezcla de intermedio 534 (3.9 g; 17.10 mmol), paraformaldehído (3 g; 102.62 mmol) y acetato de sodio (1.4 g; 17.10 mmol) en MeOH (150 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (21.7 g; 102.62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se basificó lentamente la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (400 mL) y se extrajo con DCM (2 X 300 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/EtOAc (1/2)). Se evaporaron las fracciones deseadas hasta sequedad produciendo 1.58 g (45%) del intermedio 535.

15 Preparación del intermedio 536:

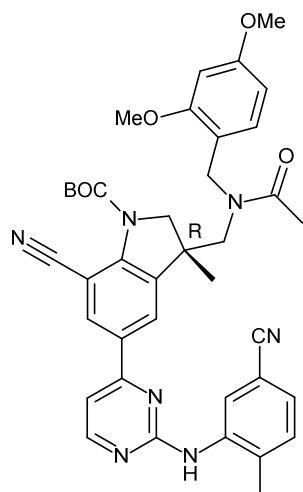
20 Se disolvió el intermedio 535 (1.58 g; 7.66 mmol) en THF (20 mL), MeOH (10 mL) y agua destilada (10 mL). Se añadieron polvo de hierro (2.1 g; 38.35 mmol) y NH₄Cl (2g; 38.30 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche, se filtró a través de Celite® y se lavó la torta de filtro con 80 mL de una mezcla EtOAc/MeOH (8/1). Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: EtOAc/ MeOH (5/1)). Se evaporaron las fracciones deseadas hasta sequedad produciendo 880 mg (65%) del intermedio 536.

Ejemplo A81Preparación alternativa del intermedio 380:

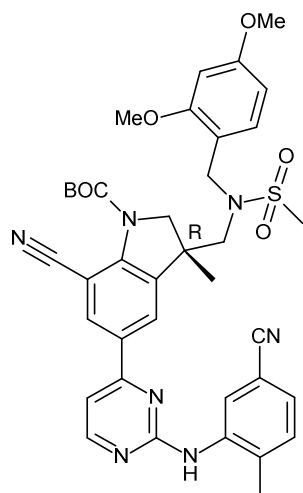
- 5 Se enfrió DCM (5 mL) hasta -78°C y se añadió cloruro de oxalilo (3 mL; 6.04 mmol) seguido por DMSO (865 μL ; 12.1 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota una suspensión de intermedio 10R (2 g; 4.03 mmol) en DCM (15 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a -78°C , entonces se añadió DIPEA (4.1 mL; 24.17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a -78°C y se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa diluida de NH_4Cl y se extrajo la fase acuosa con DCM (dos veces). Se secaron las fases combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en Et_2O y se filtró el precipitado, se lavó con DiPE y se secó produciendo 2 g del intermedio 380.

Preparación del intermedio 540:

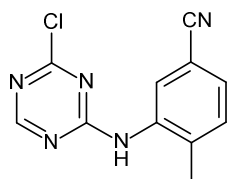
- 15 Se agitó una disolución de intermedio 380 (2 g; 4.044 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (3.6 mL; 24.26 mmol) y AcOH (1.4 mL; 24.26 mmol) en DCE (100 mL) durante 3 horas y se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8.5 g; 40.44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 80 g; fase móvil: gradiente de desde el 40% de EtOAc, el 60% de heptano hasta el 2% de MeOH, el 60% de EtOAc, el 40% de heptano). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad produciendo 1 g (38%) del intermedio 540 y 855 mg del intermedio 380.

Preparación del intermedio 541:

5 Se agitó una mezcla de intermedio 540 (500 mg; 0.77 mmol), cloruro de acetilo (66 μ L; 0.93 mmol) y Et_3N (215 μ L; 1.55 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; fase móvil: gradiente de desde el 0% de MeOH, el 100% de DCM hasta el 6% de MeOH, el 94% de DCM). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad produciendo 540 mg (cuantitativo) del intermedio 541.

10 Preparación del intermedio 542:

15 Se agitó una mezcla de intermedio 540 (415 mg; 0.64 mmol), metanosulfonil cloruro (74 μ L; 0.96 mmol) y Et_3N (223 μ L; 1.61 mmol) en THF (8 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g; fase móvil: El 0.1% de NH_4OH , el 99.5% de DCM, el 0.5% de MeOH). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad produciendo 318 mg (68%) del intermedio 542.

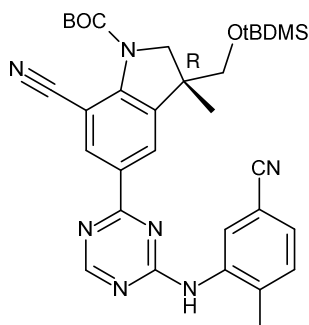
Ejemplo A82Preparación del intermedio 543:

- 5 Se añadió DIPEA (1 mL; 5.8 mmol) a una disolución de 3-amino-4-metilbenzocnitrilo (661 mg; 5 mmol) y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (750 mg; 5 mmol) en ACN (30 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente mediante evaporación y se repartió el residuo entre agua y EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con agua después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; fase móvil: gradiente de desde el 0% de EtOAc, el 100% de éter de petróleo hasta el 50% de EtOAc, el 50% de éter de petróleo). Se recogieron las fracciones
- 10 que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad produciendo 700 mg (57%) del intermedio 543.

Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 243 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviación menor más relevante del método original se indica en la columna "cantidad"

Número del intermedio	Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 546	<p>A partir de 3-amino-N,4-dimetilbenzamida y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina</p>	740 mg Procedimiento con acetona como disolvente en lugar de ACN	40%

- 15 Preparación del intermedio 544:



- 20 Se purgó una disolución de intermedio 5R (1.58 g; 3 mmol), intermedio 243 (663 mg; 2.7 mmol) y NaHCO₃ acuoso 2 M (6 mL ; 12 mmol) en 1,4-dioxano (24 mL) con N₂. Se añadió PdCl₂dppf (219 mg; 0.3 mmol), se purgó de nuevo la mezcla de reacción con N₂ y se calentó a 80°C durante 10 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; fase móvil: gradiente de desde el 0% de EtOAc, el 100% de éter de petróleo hasta el 50% de EtOAc, el 50% de éter de petróleo). Se recogieron las fracciones y se evaporaron hasta sequedad produciendo 600 mg (32%) del intermedio 544.

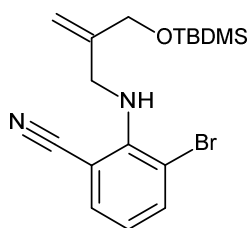
- 25 Se preparó el intermedio en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 544 partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Cantidad	Rendimiento
Intermedio 547		560 mg	46%

A partir del intermedio 5R e intermedio 546

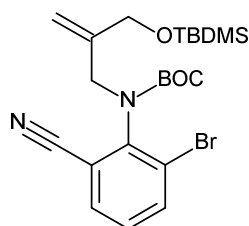
Ejemplo A83

Preparación del intermedio 549:

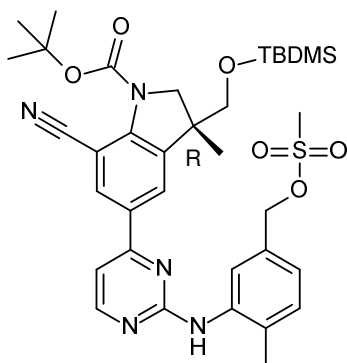
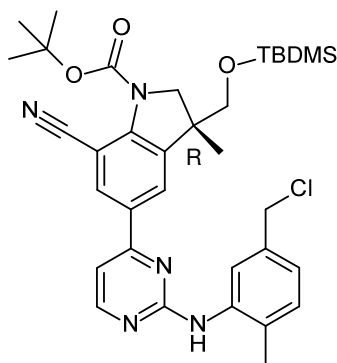


- 5 A una disolución de 2-amino-3-bromobenzonitrilo (30.0 g) en THF (240 mL) se le añadió *tert*-butóxido de sodio (1.1 eq.) y se agitó la mezcla a de -5 a 5°C durante 1 hora. Entonces se añadió gota a gota una disolución de intermedio 3a en THF (85.0 g) y se agitó la mezcla durante 2-4 horas monitorizando la conversión mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Entonces se añadió agua (210 mL) gota a gota y se concentró la mezcla para eliminar la mayor parte del THF. Entonces se añadió heptano (300 mL) y se agitó la mezcla durante 30 min. Después
- 10 de la separación de fases, se lavó la fase orgánica con agua (210 mL), se concentró hasta 2-3 volúmenes y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (60 g), lavando el lecho con heptano (300 mL), proporcionando 63.3 g del intermedio 549.

Preparación del intermedio 550:



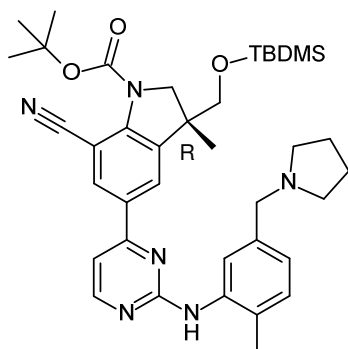
- 15 A una disolución de intermedio 549 (50.0 g) en THF seco (500 mL) se le añadió dimetilaminopiridina (0.5 eq.) y se ajustó la temperatura a 65-70 °C. Entonces se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2.2 eq.) y se agitó la mezcla durante 2 horas monitorizando la conversión mediante HPLC. Se añadió agua (350 mL) y se concentró la mezcla hasta 350-400 mL. Se añadió heptano (500 mL) y se ajustó el pH mediante adición de AcOH acuoso al 20% a 4-6. Se separaron las fases y se añadió agua (350 mL). Después del ajuste del pH a 7-8 con NaHCO₃ acuoso al 8%, se separaron las
- 20 fases y se lavó la fase orgánica con agua (350 mL) y se concentró para proporcionar 64 g (cuantitativo) del intermedio 550.

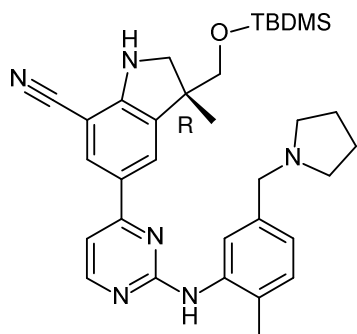
Ejemplo A84Preparación del intermedio 553e intermedio 554

5

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (377 μ L; 4.87 mmol) a una disolución de intermedio 8 (1.5 g; 2.44 mmol) y Et₃N (848 μ L; 6.09 mmol) en DCM (24 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla de reacción a 5°C durante 1 h, y entonces 2 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y se añadió DCM. Se filtró la fase orgánica a través de CHROMABOND® y se evaporó el disolvente (30°C) para dar 1.86 g de espuma naranja del intermedio 553 e intermedio 554. Se usó el producto en bruto sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

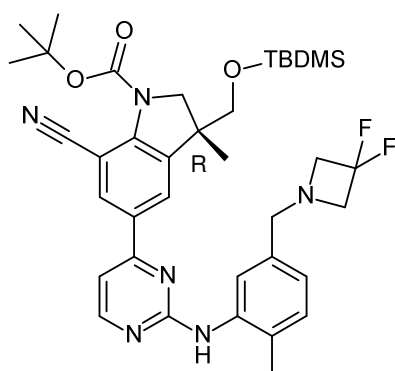
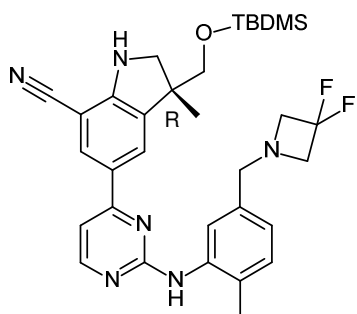
10

Preparación del intermedio 555

e intermedio 556

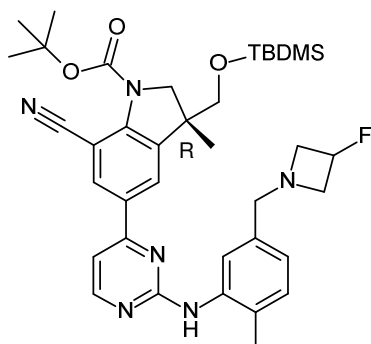
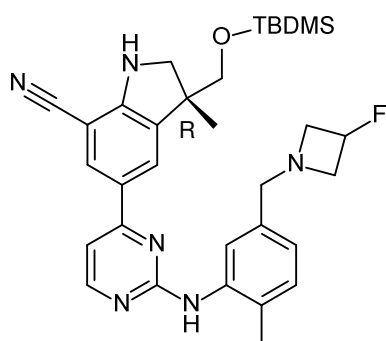
5 En un tubo sellado, se calentó una mezcla de intermedio 553 e intermedio 554 (269 mg; 0.39 mmol), pirrolidina (0.32 mL; 3.88 mmol) en ACN (2 mL) a 140°C usando un microondas monomodo (Anton Parr®) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (160 mg, aceite amarillo) mediante cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnudo irregular 40 g, fase móvil: El 0.4% de NH₄OH, el 96% de DCM, el 4% de MeOH). Se recogieron las fracciones que contenían los productos y se evaporó el disolvente para dar 59 mg del intermedio 555 (23%) y 39 mg de mezcla de intermedio 555 e intermedio 556. Se combinaron las dos

10 fracciones para la siguiente etapa de reacción.

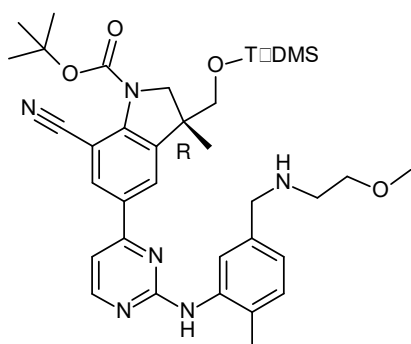
Preparación del intermedio 560e intermedio 561

15 En un tubo sellado, se calentó una mezcla de intermedio 553 e intermedio 554 (850 mg; 1.23 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (476 mg; 3.68 mmol) y DIPEA (844 µL; 4.9 mmol) en ACN (10 mL) a 140°C usando un microondas monomodo (Anton Parr) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante un tiempo de mantenimiento fijado de 1 h. Se vertió la mezcla en agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (1.05 g; aceite naranja) mediante cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnudo irregular 40 g; fase móvil: 99% DCM, 1% MeOH). Se recogieron las fracciones que contenían los

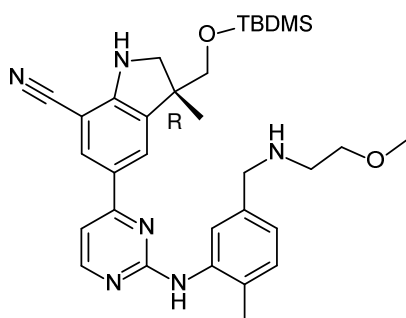
20 productos y se evaporó el disolvente para dar 555 mg de mezcla de intermedio 560 e intermedio 561.

Preparación del intermedio 562e intermedio 563

- 5 Se prepararon el intermedio 562 y el intermedio 563 según un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de una mezcla de intermedio 560 e intermedio 561, usando una mezcla de intermedio 553 e intermedio 554 y clorhidrato de 3-fluoroazetidina como materiales de partida (289 mg; mezcla de aceite amarillo del intermedio 562 e intermedio 563).

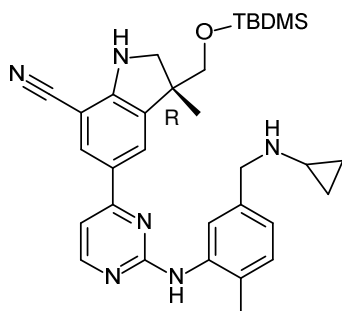
Preparación del intermedio 557

10

e intermedio 558

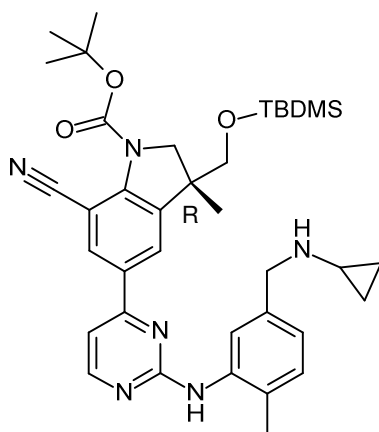
Se prepararon el intermedio 557 y el intermedio 558 según un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de una mezcla de intermedio 555 e intermedio 556, usando una mezcla de intermedio 553 e intermedio 554 y 2-metoxietilamina como materiales de partida (485 mg).

Preparación del intermedio 559



5

e intermedio 559bis

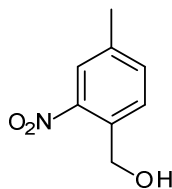


Se prepararon el intermedio 559 (145 mg; 10%) y el intermedio 559bis (168 mg; 10%) según un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de una mezcla de intermedio 555 e intermedio 556, usando una mezcla de intermedio 553 e intermedio 554 y ciclopropilamina como materiales de partida. Se redujo el tiempo de la reacción hasta 5 min debido a sobrepresión.

10

Ejemplo A85

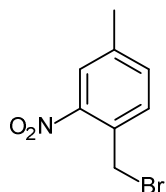
Preparación del intermedio 564:



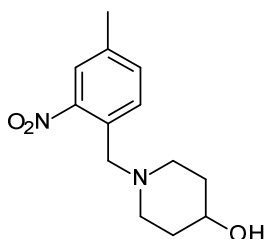
Se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (9.9 mL; 19.87 mmol) a una disolución de ácido 4-metil-2-nitrobenzoico (3 g; 16.56 mmol) en THF (18 mL) y se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta ta y se añadió gota a gota una disolución acuosa 3 M de HCl en el sistema de la reacción hasta que ya no se observó efervescencia. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se retiró a presión reducida para dar 2.46 g (89%) del intermedio 24.

15

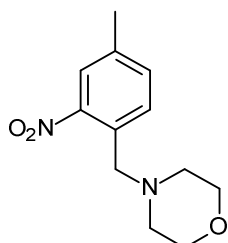
20

Preparación del intermedio 565:

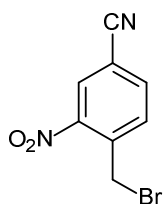
- 5 Se añadió tribromuro de fósforo a una disolución de intermedio 564 (2.46 g; 14.70 mmol) en dietil éter (150 mL). Se agitó la reacción a ta durante la noche. Entonces, se añadió gota a gota una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción hasta que se obtuvo pH neutro. Se extrajo la mezcla con dietil éter y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica resultante sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 2.39 g (71%) del intermedio 565.

Preparación del intermedio 567:

- 10 Se agitó una mezcla de intermedio 566 (1.17 g; 5.09 mmol), 4-hidroxipiperidina (1.03 g; 10.17 mmol) y Et₃N (2.13 mL; 15.26 mmol) en ACN (25 mL) a reflujo 1 h y entonces, se agitó a ta durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se retiró la fase orgánica a presión reducida para producir 1 g (78%) del intermedio 567 que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 570:

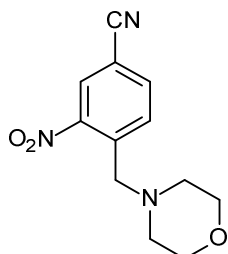
- 15 Se añadió tetrahidro-1,4-oxazina (574 µL; 6.52 mmol) a intermedio 565 (500 mg; 2.17 mmol) en ACN (10 mL) y se calentó la disolución a 80°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se retiró a presión reducida para dar 500 mg (97%) del intermedio 570.

20 **Ejemplo A86**Preparación del intermedio 578:

- 25 Se calentó una mezcla de 3-nitro-p-tolunitrilo (1.2 g; 7.40 mmol), N-bromosuccinimida (2.6 g; 14.80 mmol) y peróxido de benzoílo (182 mg; 0.75 mmol) en ácido acético (15 mL) en un tubo sellado a 140°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60®) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante 40 min. Se

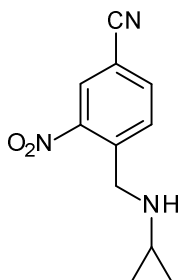
vertió la mezcla en agua con hielo, se añadieron K_2CO_3 sólido y EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo con tolueno y se evaporó el disolvente para dar 1.47 g de aceite marrón de una mezcla de intermedio 578 y 3-nitro-p-tolunitrilo que se usó en la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación adicional.

5 Preparación del intermedio 579:



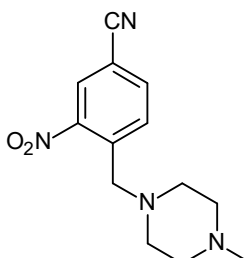
10 Se añadió Et_3N (1.71 mL; 12.20 mmol) a una disolución de una mezcla de intermedio 578 y 3-nitro-p-tolunitrilo (1.47 g; 6.10 mmol) y morfolina (0.8 mL; 9.15 mmol) en DCM (20 mL). Se agitó la reacción a ta durante la noche. Se añadieron agua y DCM. Se extrajo la mezcla con DCM (3X). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se captó el residuo (3.07 g) con DCM y separó la mezcla por filtración. Se lavó la torta con DCM (dos veces) y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo (1.33 g; aceite marrón) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiO_2 ; 40 g, eluyente: desde el 90% de heptano, el 10% de EtOAc hasta el 80% de heptano, el 20% de EtOAc). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente para dar 226 mg (15%) del intermedio 579 como un aceite amarillo.

15 Preparación del intermedio 582:



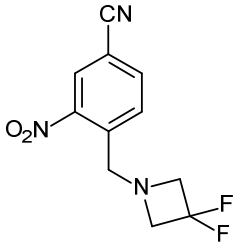
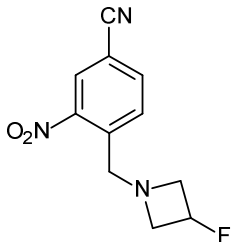
20 Se añadió ciclopropilamina (367 μ L; 5.29 mmol) a una mezcla de intermedio 578 (500 mg; 1.76 mmol) en ACN (6 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó el producto en bruto con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH para dar 350 mg (91%) del intermedio 582.

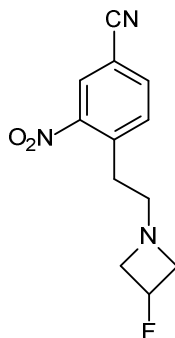
Preparación del intermedio 586:



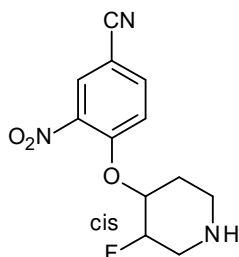
25 Se añadió intermedio 578 (400 mg; 1.66 mmol) a una mezcla de *N*-metilpiperazina (502 μ L; 3.32 mmol) y Et_3N (694 μ L; 4.98 mmol) en ACN (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente y se disolvió el producto en bruto en EtOAc y se extinguió con agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y DCM. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 250 mg (58%) del intermedio 586.

30 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación de, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 590	 <p>A partir del intermedio 578 y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina</p>	320	61
Intermedio 594	 <p>A partir del intermedio 578 y clorhidrato de 3-fluoroazetidina</p>	125 (92% de pureza evaluado mediante CLEM)	64

Ejemplo A87Preparación del intermedio 598:

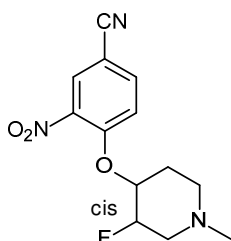
- 5 En un tubo sellado, se sometió a reflujo durante 1 h una mezcla de 4-etenil-3-nitro-benzonitrilo (353 mg; 2.03 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (678 mg; 6.08 mmol) y Et₃N (1.1 mL; 8.11 mmol) en MeOH (9 mL). Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (519 mg) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; fase móvil: gradiente de desde el 0.2% de NH₄OH, el 2% de MeOH, el 98% de DCM hasta el 0.5% de NH₄OH, el 5% de MeOH, el 95% de DCM). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron para dar 431 mg (85%) del intermedio 598.
- 10

Ejemplo A88Preparación del intermedio 602:

5 En un matraz de fondo redondo que contenía intermedio 601 (440 mg; 1.20 mmol) y 1,4-dioxano (7 mL) se añadió disolución de HCl 4 M en dioxano (7.5 mL; 30.11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto en bruto y se extinguió con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 300 mg del intermedio 602 (94%).

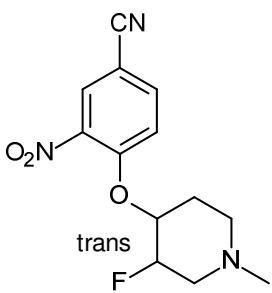
10 Se preparó el compuesto en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 602, partiendo de los materiales de partida respectivos.

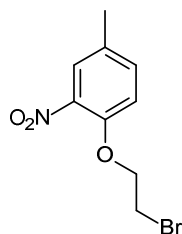
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 608	<p>A partir del intermedio 607</p>	130	90

Preparación del intermedio 603:

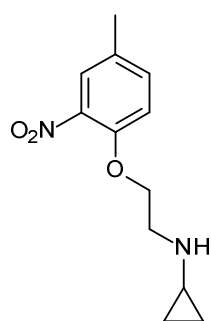
15 A una disolución de intermedio 602 (300 mg; 1.13 mmol) en MeOH (mL) se le añadió formaldehído (184 µL; 2.26 mmol) y luego ácido fórmico (427 µL; 0.01 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente 1 h. Entonces, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg; 1.41 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Entonces, se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción mediante la adición de disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad y se cargó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 100%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 250 mg (79%) del intermedio 603.

20 Se preparó el compuesto en la tabla a continuación usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio 603, partiendo de los materiales de partida respectivos.

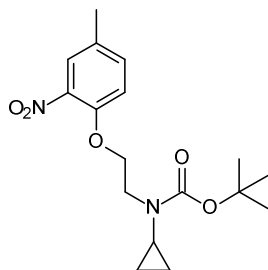
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Intermedio 609	 <p>A partir del intermedio 608</p>	99	72

Ejemplo A89Preparación del intermedio 623:

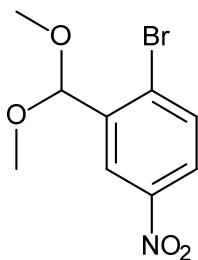
- 5 Se disolvió 4-metil-2-nitrofenol (1 g; 6.53 mmol) en ACN (50 mL), produciendo una disolución transparente, de color amarillo brillante. Se añadió K_2CO_3 (4.5 g; 32.65 mmol), y se agitó la reacción hasta que el color se oscureció hasta un rojo intenso. Se añadió 1,2-dibromoetano (2.8 mL; 32.65 mmol) y se sometió a refluxo la reacción a 80°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado. Se purificó el producto en bruto (aceite amarillo) sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5%/heptano para dar 1.37 g (80%) del intermedio 623.

10 Preparación del intermedio 624:

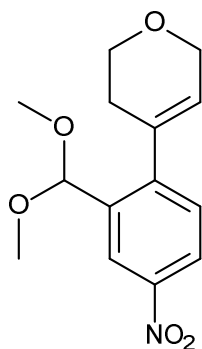
Se preparó el intermedio 624 siguiendo un protocolo similar al usado para la preparación del intermedio 570 partiendo del intermedio 623 y ciclopropilamina (600 mg; 48%).

Preparación del intermedio 625:

5 Se añadió una disolución de intermedio 624 (550 mg; 2.33 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C a Boc₂O (559 mg; 2.56 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 2h. Se diluyó el producto en bruto con DCM y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH. Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente para dar 704 mg (90%) del intermedio 625.

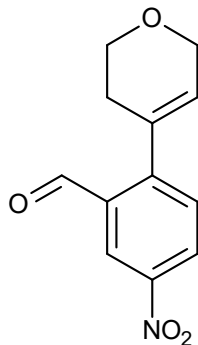
Ejemplo A90Preparación del intermedio 628:

10 En un matraz de fondo redondo, se mezclaron 2-bromo-5-nitrobenzaldehído (29.17 g , 0.127 mol), ortoformiato de trimetilo (21 mL, 0.192 mol), ácido p-toluensulfónico monohidratado (2.4g , 12.6 mmol) en MeOH (600mL). Entonces, se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 8 horas. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente. Se captó el residuo con agua, K₂CO₃ y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 34 g (97%) del intermedio 628.

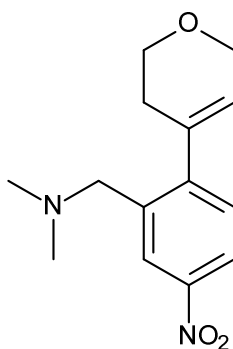
Preparación del intermedio 629:

20 Se desgasificó una mezcla de intermedio 628 (15g; 54.33mmol), éster de pinacol del ácido 1,2,3,6-tetrahidropiran-4-borónico (13.8g ; 65.7mmol), fosfato de potasio (34.8 g ; 0.164mol), PdCl₂dppf.DCM (4.5 g ; 5.5mmol) en dioxano (210mL) y agua (60mL) con N₂ en un tubo sellado y se calentó a 80°C durante 16 horas. Se vertió la mezcla en una mezcla de agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (25.5 g) mediante cromatografía en gel de sílice (330 g de SiOH 35-40µm, gradiente de desde el 90% de heptano el 10% de EtOAc hasta el 60% de heptano el 40% de EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron hasta sequedad para dar 12.21 g (80%) del intermedio 629.

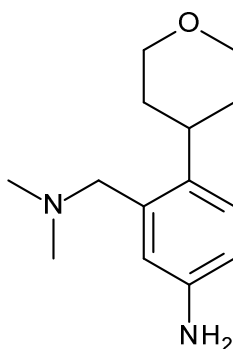
25

Preparación del intermedio 630:

5 Se añadió HCl (3 M en agua; 58.28 mL; 0.175 mol) a una disolución de intermedio 630 (12.21 g; 43.72 mmol) en 1,4-dioxano (233 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió agua, luego EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 8.97 g (88%) del intermedio 630.

Preparación del intermedio 631:

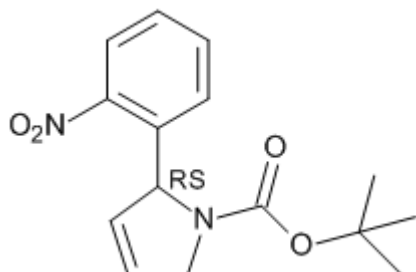
10 Se agitó una disolución de intermedio 630 (8.97 g; 38.5mmol), dimetilamina (9.7 mL; 76.6 mmol) en ACN (240 mL) durante 30 min. Entonces, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (16.3 g; 76.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua y se basificó la mezcla de reacción con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se realizó una purificación del residuo (8.24 g) mediante cromatografía en gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 120 g, fase móvil: gradiente de desde DCM 100% hasta DCM 95%, MeOH 5%, el 0.1% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones deseadas y se
15 evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 2.15 g del intermedio 631 y 4.22 g de una fracción impura que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 80 g, fase móvil: gradiente de desde DCM 100% hasta DCM 95%, MeOH 5%, el 0.1% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 2.65 g adicionales del intermedio 631. Rendimiento global: 47%

Preparación del intermedio 632:

20

Se hidrogenó una mezcla de intermedio 632 (2.15g ; 8.2 mmol), Pd/C al 10% (0.43 g) en MeOH (50mL) con 3 bares de H₂ a temperatura ambiente durante 15 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite® y se evaporó el filtrado hasta sequedad para dar 1.76 g (92%) del intermedio 632.

Ejemplo A91



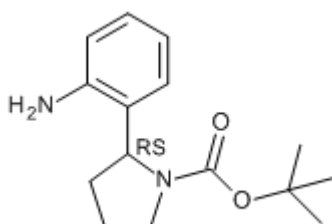
5

Preparación del intermedio 635:

En un frasco de vidrio sellado, se burbujeó una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenzene (800 mg; 3.96 mmol), *N*-Boc-2,3-dihidro-1H-pirrol (938 mg; 5.54 mmol) y carbonato de potasio (1.6 g; 11.88 mmol) en DMF seco (30 mL) con nitrógeno (10 minutos). Entonces, se añadieron trifenilfosfina (207 mg; 0.792 mmol) y Pd(OAc)₂ (89 mg; 0.396 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite® y se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40g; fase móvil: gradiente de desde el 20% de EtOAc, el 80% de heptano hasta el 40% de EtOAc, el 60% de heptano). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad produciendo 482 mg (42%) del intermedio 635.

10

15



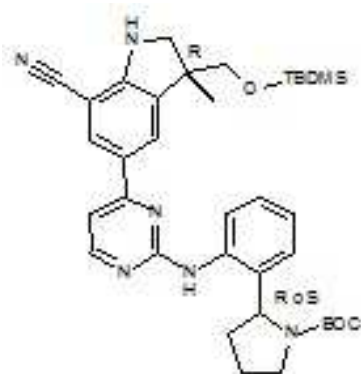
Preparación del intermedio 636:

Se hidrogenó una mezcla de intermedio 635 (482 mg; 1.66 mmol) y catalizador de Adam (óxido de platino(IV)) (75 mg; 0.332 mmol) en EtOH (40 mL) bajo 2 bares de H₂ durante 2 h. Se retiró el catalizador mediante filtración sobre Celite® y se evaporó el filtrado hasta sequedad produciendo 437 mg del intermedio 636.

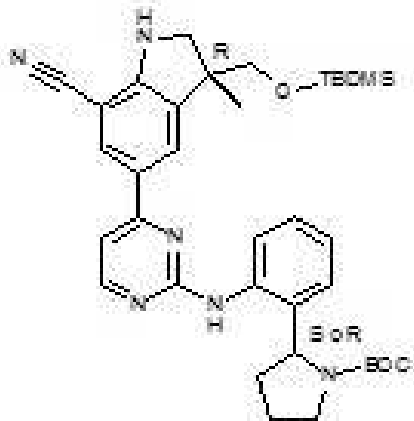
20

Ejemplo A92

Preparación del intermedio 638



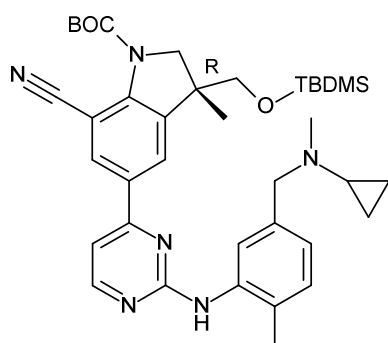
e intermedio 639



5 Se obtuvieron los intermedios 638 y 639 mediante una separación por SFC realizada sobre el intermedio 637 (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250x20mm; fase móvil: 80% de CO₂, 20% de iPrOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 169 mg del intermedio 638 y 177 mg del intermedio 639

Ejemplo A93

Preparación del intermedio 640:

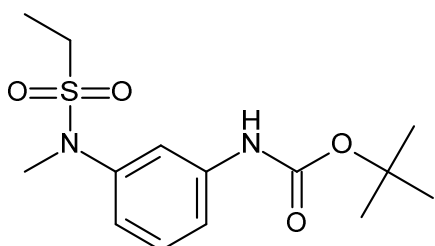


10 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (133 mg; 0.63 mmol) a una mezcla de intermedio 559bis (164 mg; 0.25 mmol), formaldehído (375 μ L; 5.01 mmol), ácido acético (28.7 μ L; 0.50 mmol) en MeOH (2 mL) a ta. Se agitó la mezcla de reacción a ta bajo N₂ durante la noche. Se basificó la mezcla con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se evaporó el disolvente. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente.

15 Se purificó el residuo (209 mg) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiO₂, 4 g; eluyente: desde el 99% de DCM, el 1% de MeOH, el 0.1% de NH₄OH hasta el 99% de DCM, el 1% de MeOH, el 0.1% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente para proporcionar 106 mg (63%) del intermedio 640 como un aceite amarillo.

Ejemplo A94

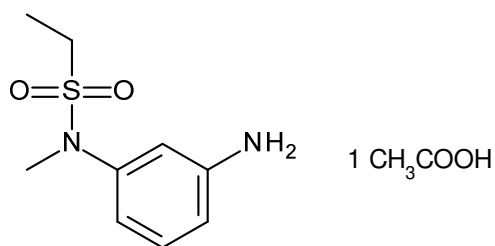
20 Preparación del intermedio 642:



Se añadió cloruro de etanosulfonilo (1.28 mL; 13.5 mmol) a una disolución de (3-(metilamino)fenil)carbamato de *terc*-butilo (2 g, 9 mmol), trietilamina (3.79 mL, 26.99 mmol) en ACN (100 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4h00. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente.

- 5 Se purificó el residuo (3.2 g) mediante cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 40 μm, 80 g, fase móvil: gradiente de desde el 90%: DCM, el 10% de heptano hasta el 97% de DCM, el 3% de MeOH, el 0.3% de NH₄OH. Se combinaron las fracciones y se evaporó el disolvente para dar 2.55g de una fracción impura que volvió a purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 40 μm, 80 g, fase móvil: gradiente de desde el 70%: DCM, el 30% de heptano hasta el 97% de DCM, el 3% de MeOH, el 0.3% de NH₄OH. Se combinaron las fracciones y se evaporó el disolvente para dar 1.24 g (39%, 88% de pureza basándose en CL/EM) del intermedio 642 (39% puro al 88%).

Preparación del intermedio 643:

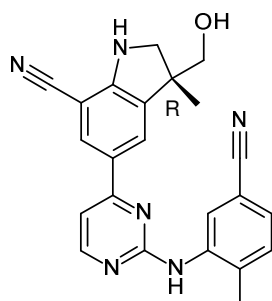


Se agitó una disolución de intermedio 642 (1.24 g, 3.47 mmol) en TFA (2.66 mL, 34.71 mmol) y DCM (22.1 mL) a ta durante 12 h. Se evaporó el disolvente.

- 15 Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 40g, fase móvil: desde DCM: 100% hasta DCM: 97%, MeOH: 3%, NH₄OH: 0.3%) para dar 1.17 g del intermedio 643.

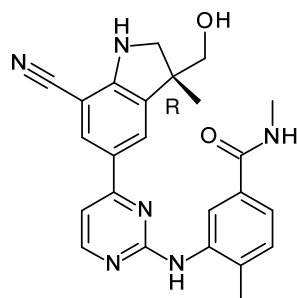
B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

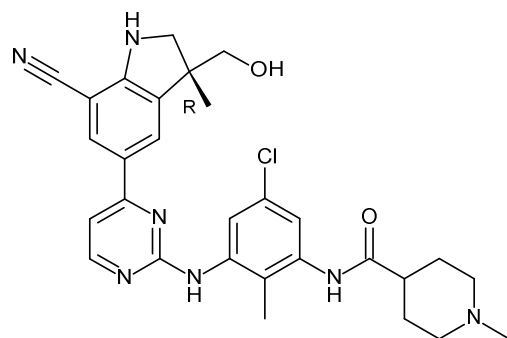


Preparación de compuesto 1:

- 20 Se agitó una mezcla de intermedio 8R (36.00 g, 71.08 mmol) y TBAF (1 M en THF, 142.15 mL, 142.15 mmol) en Me-THF (0.7 L) a ta durante 3 h 30 min. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ (700 mL), diluida con EtOAc (700 mL). Entonces, se añadieron 100 mL de una disolución saturada de NaCl (para ayudar a la decantación). Se decantó la fase orgánica, se lavó de nuevo con 300 mL de una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ (+ 100 mL de una disolución saturada de NaCl), entonces con una disolución saturada de NaCl (200 mL).
- 25 Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se captó el residuo 3 veces con 300 mL de EtOH y se evaporó hasta sequedad. Se captó el residuo con CH₃CN y se agitó a 50 °C. Entonces, se filtró el precipitado y se secó (50 °C a vacío durante 5 h) para dar 27 g de compuesto 1 (96% de rendimiento). Entonces, se mezclaron entre sí diferentes lotes de compuesto 1 procedentes de diferentes reacciones (lote 1: 36.8 g, lote 2: 27 g, lote 3: 5.7 g, lote 4: 7.45 g y lote 5: 6.7 g) en CH₃CN (250 mL) y se agitó la suspensión durante 15 min. Se filtró el precipitado y se secó a 50 °C durante la noche para dar 81.1 g de compuesto 1 (97.1% de rendimiento). P.F.: 222°C (DSC).
- 30

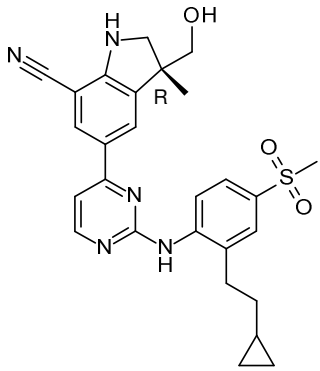
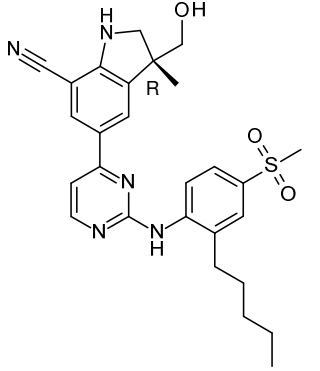
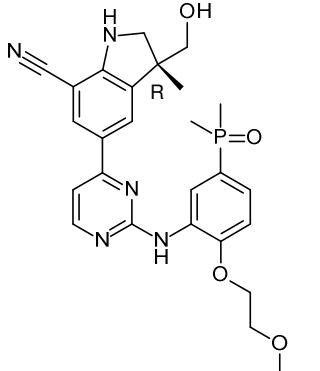
Preparación de compuesto 4:

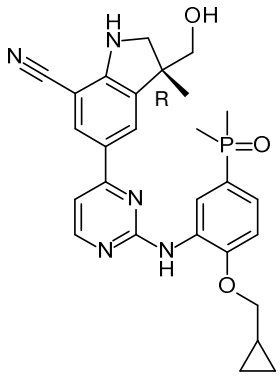
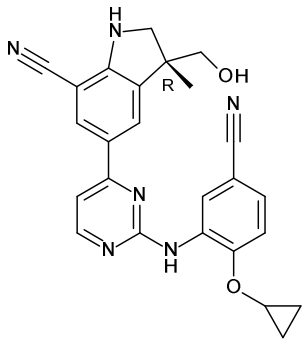
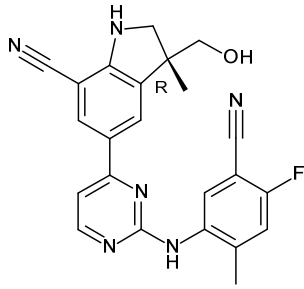
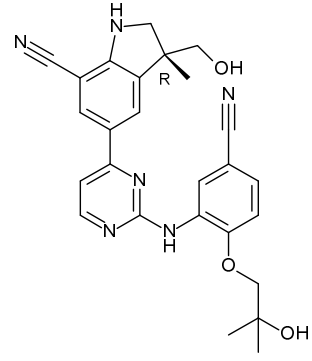
5 Se trató una disolución de intermedio 19 (403.00 mg, 0.74 mmol) en Me-THF (8.9 mL) con TBAF (1 M en THF) (0.82 mL, 0.82 mmol) y se agitó a ta durante 17 h. Se añadió Celite® y se evaporó la mezcla en bruto a vacío para dar una carga seca que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g, fase móvil: DCM/(MeOH que contiene NH₃ ac. al 5%), gradiente de desde 98:2 hasta 85:15). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido. Se recristalizó este sólido en EtOH. Después de enfriar hasta ta, se filtró la mezcla sobre una frita de vidrio. Se lavó el sólido con Et₂O, se recogió y se secó a vacío para proporcionar 191 mg de compuesto 4 (60% de rendimiento a lo largo de 2 etapas, sólido de color amarillo pálido). P.F. = 193 °C (DSC).

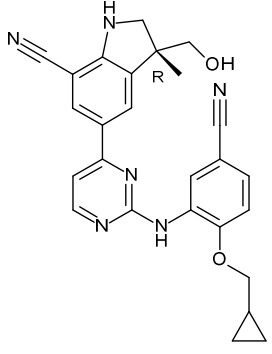
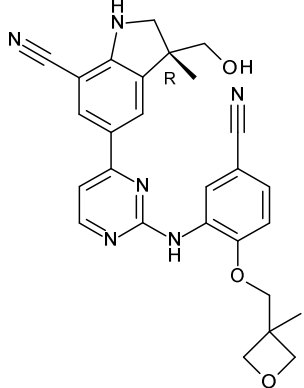
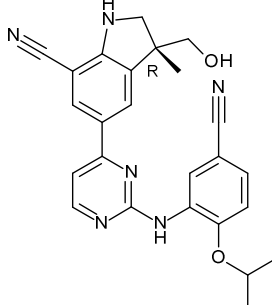
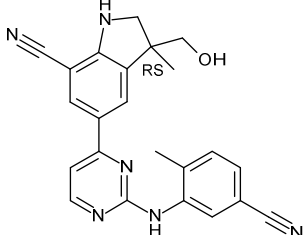
Preparación de compuesto 68:

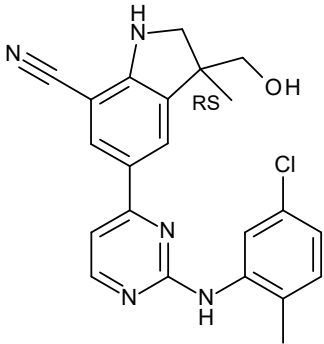
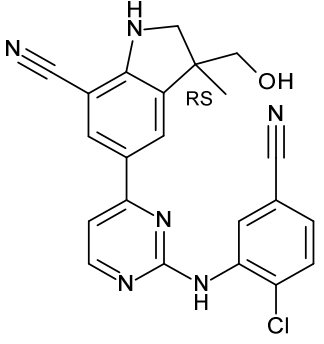
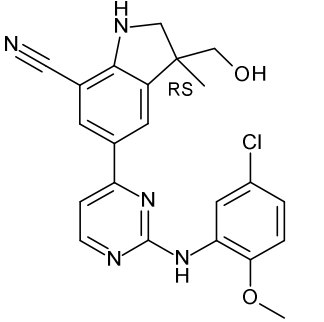
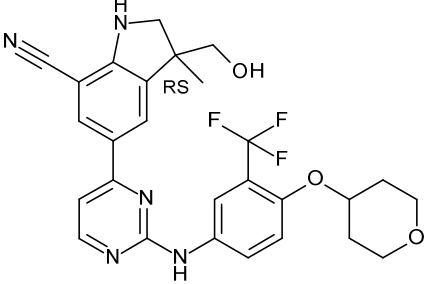
15 Se agitó una mezcla de intermedio 237 (132.00 mg, 0.20 mmol) y TBAF (1 M en THF) (0.30 mL, 1 M, 0.30 mmol) en Me-THF (1.60 mL) a ta durante 24 h. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo la fase orgánica con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad (lote 1, 52 mg). Se extrajo la fase acuosa de nuevo con DCM y MeOH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad (lote 2, 770 mg). Se filtró un producto insoluble en la fase acuosa sobre Celite®. Se lavó la Celite sucesivamente con DCM y MeOH. Se secó esta fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad (lote 3, 300 mg). Se combinaron los lotes y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, depósito sólido, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 90:10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se captó el residuo (84 mg) en EtOH, se trituro, se filtró y se secó para dar 31 mg de compuesto 68 (28% de rendimiento).

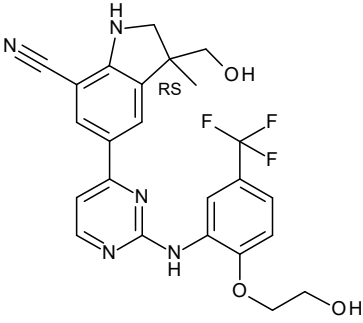
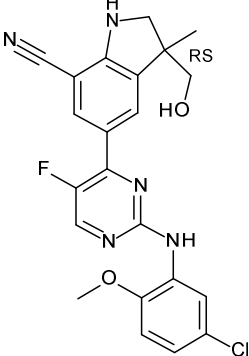
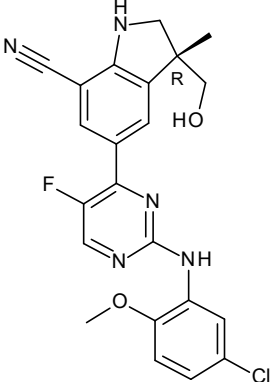
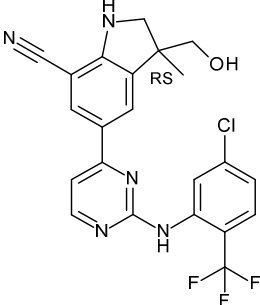
25 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para la preparación de compuesto 1, partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

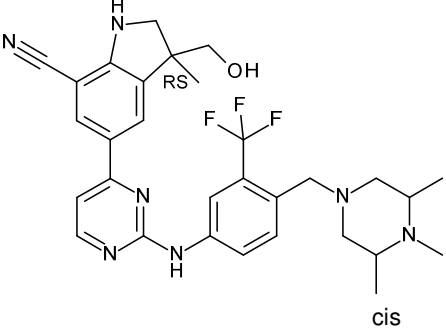
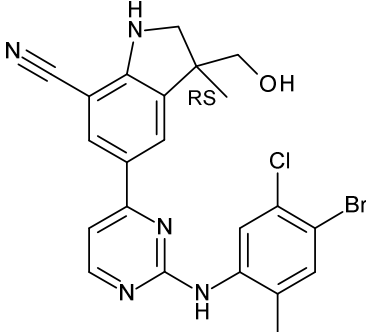
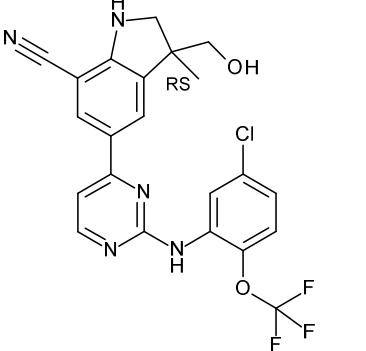
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 2	 <p>A partir de una mezcla de intermedio 13 e intermedio 14</p>	310 <i>espuma amarilla pálida</i> Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	55
Compuesto 3	 <p>A partir de una mezcla de intermedio 13 e intermedio 14</p>	52 <i>Sólido esponjoso amarillo</i> Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	9
Compuesto 5	 <p>A partir del intermedio 20</p>	79 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	39

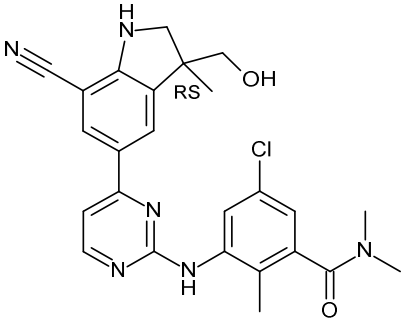
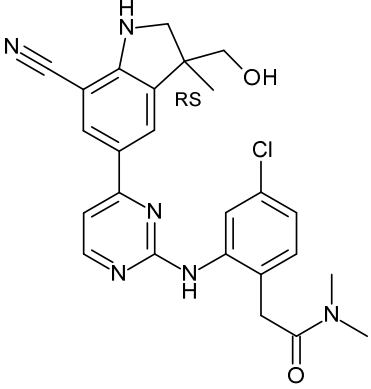
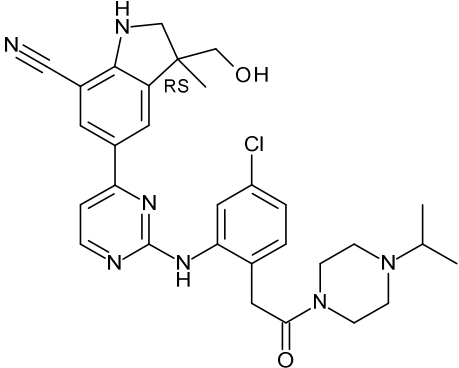
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 6	 <p>A partir del intermedio 21</p>	173 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	65
Compuesto 10	 <p>A partir del intermedio 42</p>	37 <i>polvo blanco</i>	8
Compuesto 11	 <p>A partir del intermedio 46</p>	228 <i>sólido blanquecino</i> Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	87
Compuesto 12	 <p>A partir del intermedio 49</p>	120 <i>polvo amarillo</i>	41

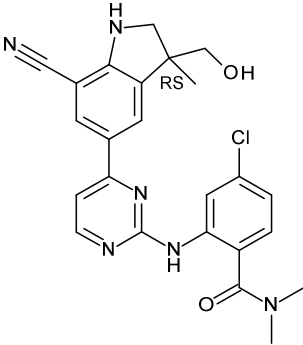
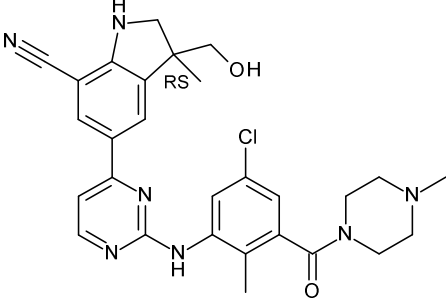
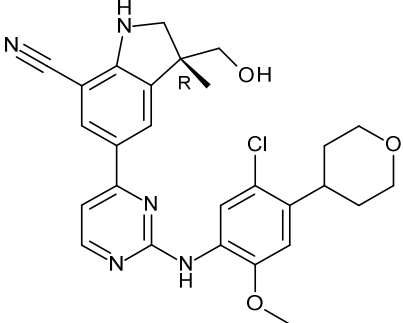
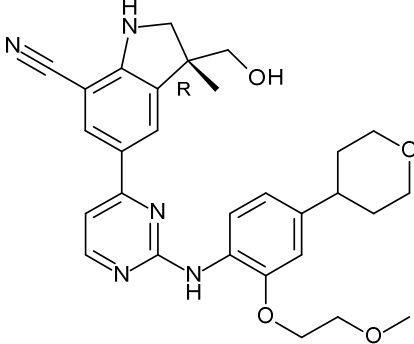
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 13	 <p>A partir del intermedio 52</p>	319 <i>polvo blanco</i>	47
Compuesto 14	 <p>A partir del intermedio 55</p>	538 <i>polvo amarillo</i>	51
Compuesto 16	 <p>A partir del intermedio 60</p>	426 <i>polvo amarillo</i>	53
Compuesto 26	 <p>A partir del intermedio 104</p>	121 <i>sólido amarillo</i> Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	60

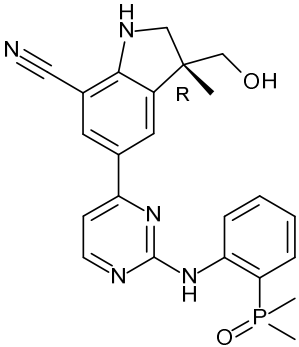
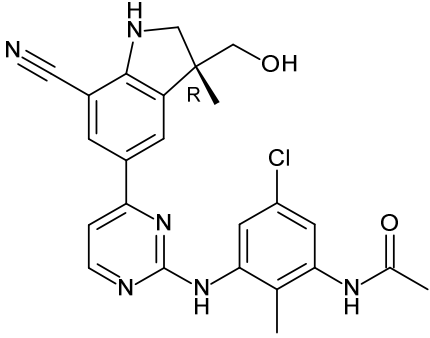
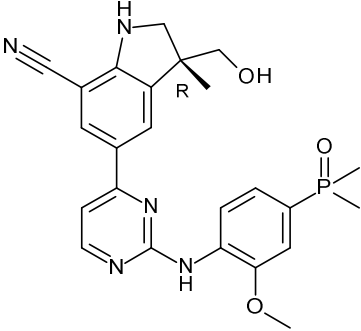
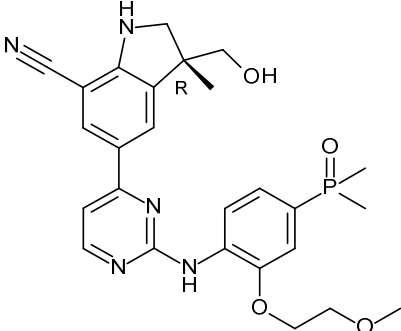
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 27	 <p>A partir del intermedio 107</p>	276 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	97
Compuesto 32	 <p>A partir del intermedio 119</p>	68 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	35
Compuesto 33	 <p>A partir del intermedio 121</p>	49 <i>sólido amarillo</i> Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	35
Compuesto 37	 <p>A partir del intermedio 136</p>	44 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	59

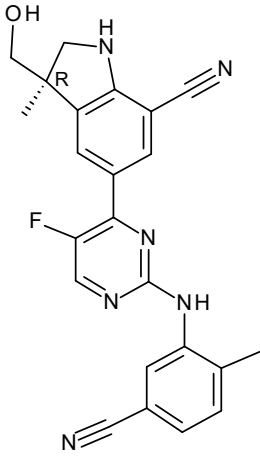
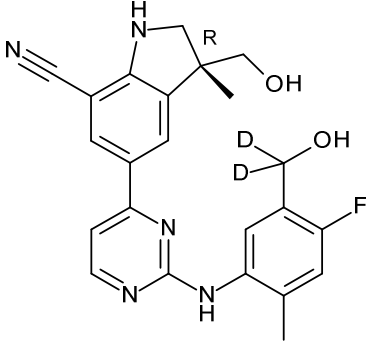
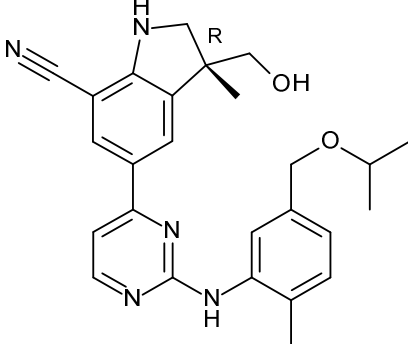
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 38	 <p>A partir del intermedio 140</p>	102 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	65
Compuesto 47	 <p>A partir del intermedio 170</p>	70 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	61
Compuesto 48	 <p>A partir del intermedio 172</p>	62 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	59
Compuesto 49		69 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	42

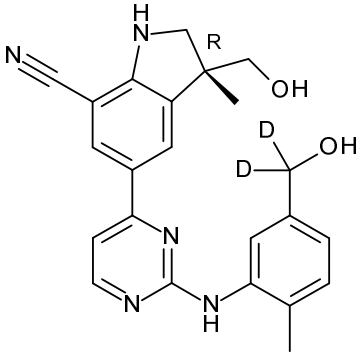
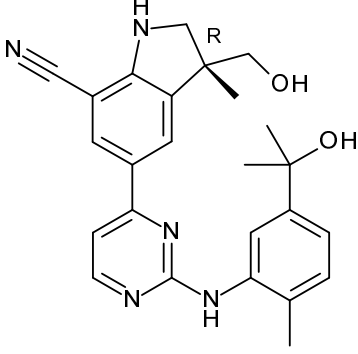
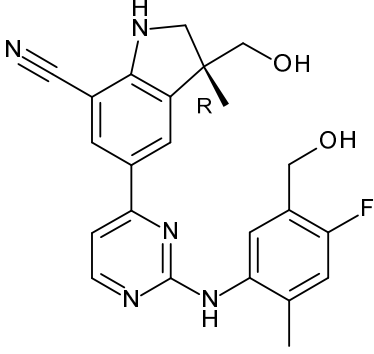
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 174		
Compuesto 50	 <p>CIS A partir del intermedio 180</p>	94 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	49
Compuesto 51	 <p>A partir del intermedio 182</p>	47 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	80
Compuesto 52	 <p>A partir del intermedio 184</p>	209 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	78

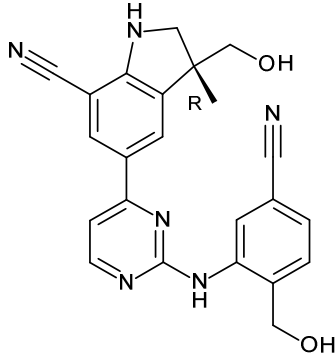
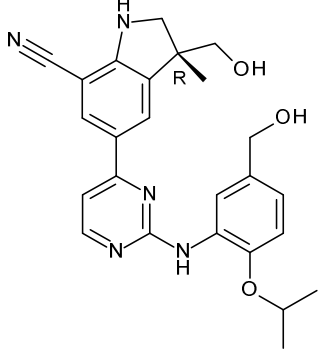
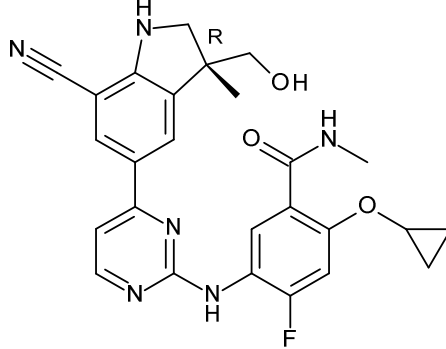
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 53	 <p>A partir del intermedio 188</p>	63 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	37
Compuesto 54	 <p>A partir del intermedio 191</p>	81 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	40
Compuesto 55	 <p>A partir del intermedio 194</p>	103 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	49

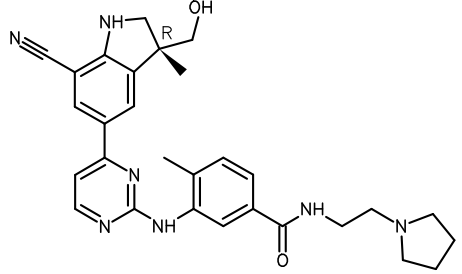
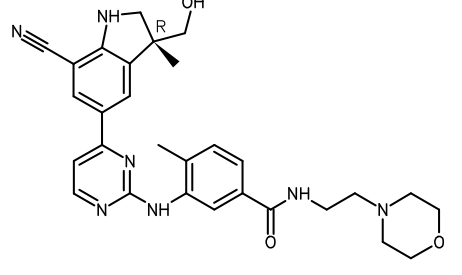
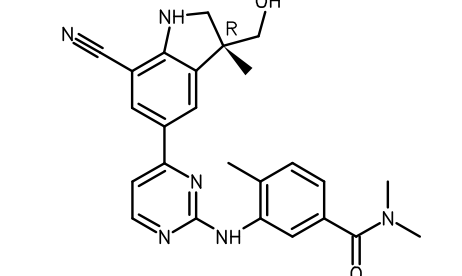
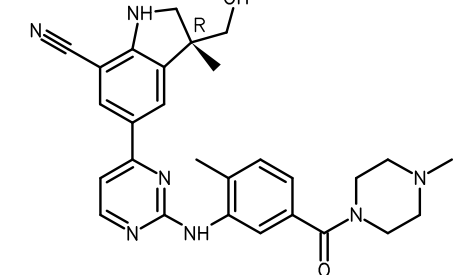
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 56	 <p>A partir del intermedio 195</p>	68 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	31
Compuesto 58	 <p>A partir del intermedio 199</p>	121 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF	54
Compuesto 59	 <p>A partir del intermedio 204</p>	115 Procedimiento con 1.3 equiv. de TBAF	84
Compuesto 61	 <p>A partir del intermedio 211</p>	164 <i>sólido blanquecino</i> Procedimiento con 1.5 equiv. de TBAF	97

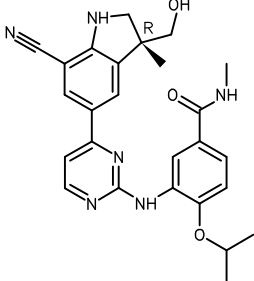
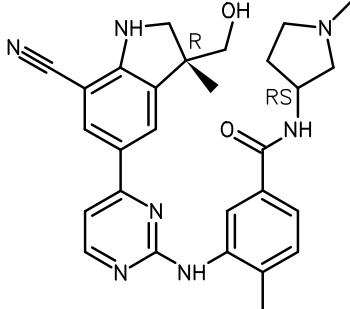
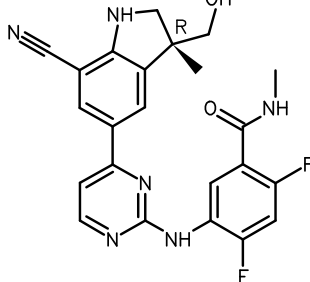
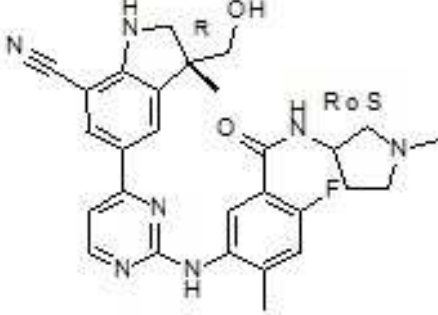
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 62	 <p>A partir del intermedio 213</p>	175 <i>sólido amarillo</i> Procedimiento con 1.6 equiv. de TBAF	92
Compuesto 63	 <p>A partir del intermedio 219</p>	70 Procedimiento con 1.5 equiv. de TBAF	49
Compuesto 64	 <p>A partir del intermedio 223</p>	105 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con 1.8 equiv. de TBAF	40
Compuesto 67	 <p>A partir del intermedio 233</p>	184 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con 1.8 equiv. de TBAF	65

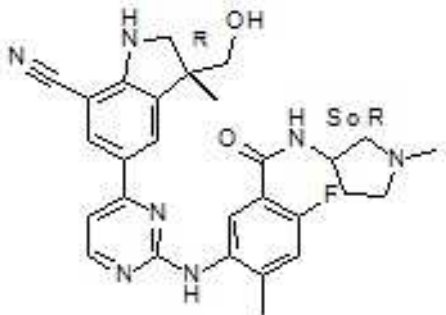
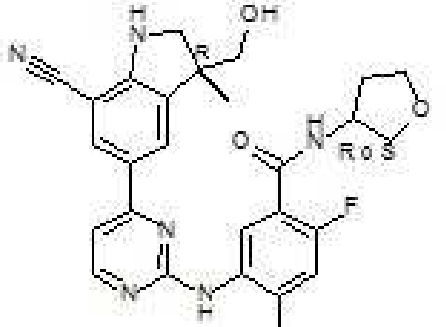
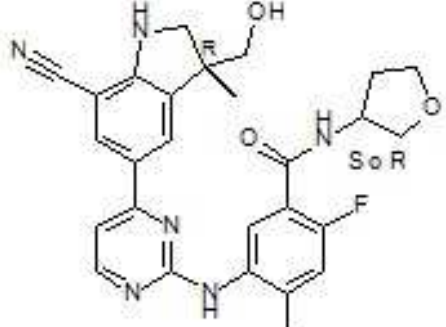
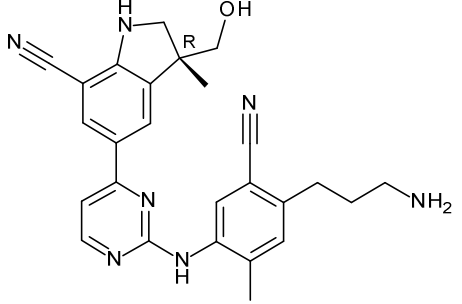
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 147	 <p>A partir del intermedio 392</p>	310 <i>Sólido amorfo blanco</i> Procedimiento con 4 equiv. de TBAF y THF como disolvente	98
Compuesto 148	 <p>A partir del intermedio 394</p>	1987	81
Compuesto 149	 <p>A partir del intermedio 398</p>	45 Procedimiento con 1.2 equiv. de TBAF y THF como disolvente	25

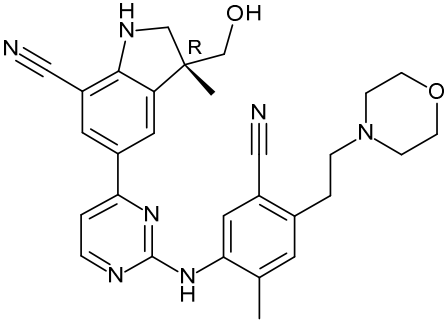
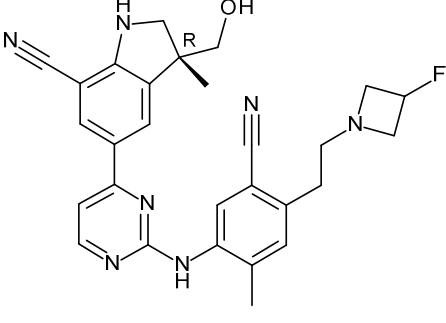
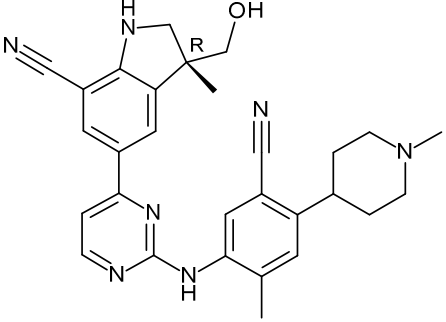
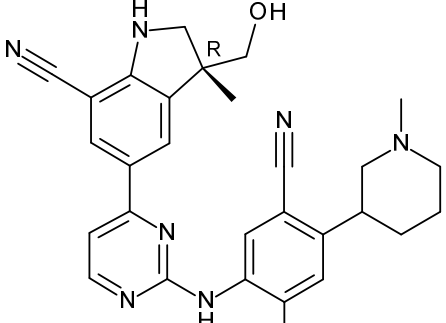
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 150	 <p>A partir del intermedio 404</p>	<p>108</p> <p>Procedimiento con 1.2 equiv. de TBAF y THF como disolvente</p>	80
Compuesto 151	 <p>A partir del intermedio 407</p>	<p>24</p> <p>Procedimiento con 1.2 equiv. de TBAF y THF como disolvente</p>	32
Compuesto 152	 <p>A partir del intermedio 411</p>	<p>234</p> <p>Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF</p>	49

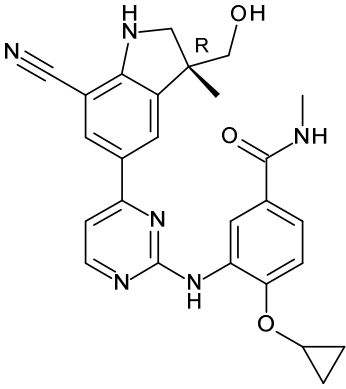
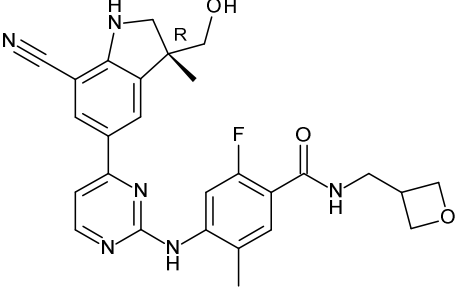
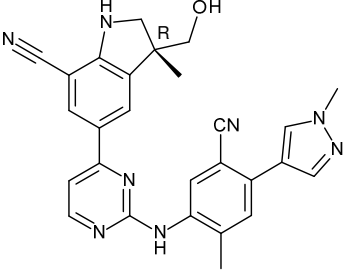
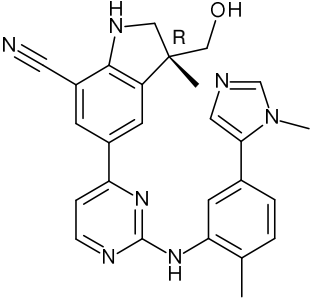
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 153	 <p>A partir del intermedio 412</p>	74	51
Compuesto 154	 <p>A partir del intermedio 419</p>	45 Procedimiento con 1.2 equiv. de TBAF y THF como disolvente	26
Compuesto 157	 <p>A partir del intermedio 431</p>	371	86

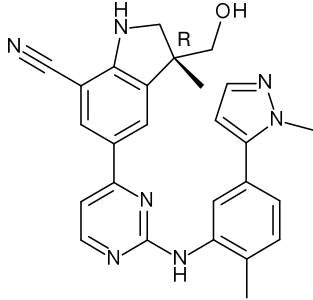
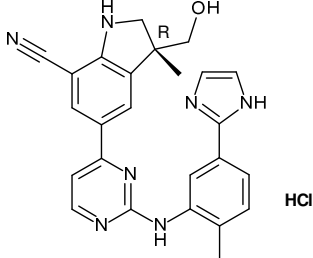
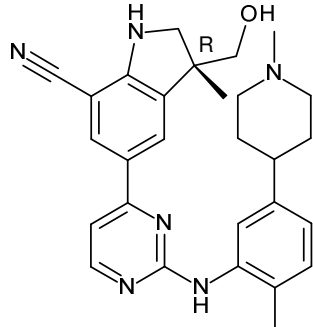
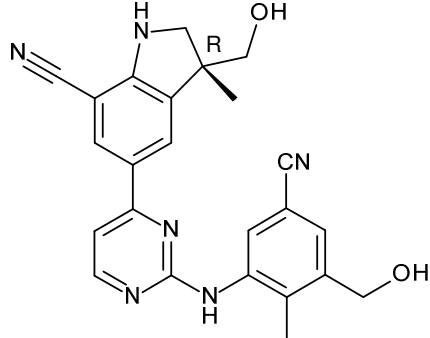
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 158	 <p>A partir del intermedio 433</p>	14 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	27
Compuesto 159	 <p>A partir del intermedio 435</p>	75 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	50
Compuesto 160	 <p>A partir del intermedio 437</p>	205 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	73
Compuesto 161	 <p>A partir del intermedio 439</p>	236 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	66

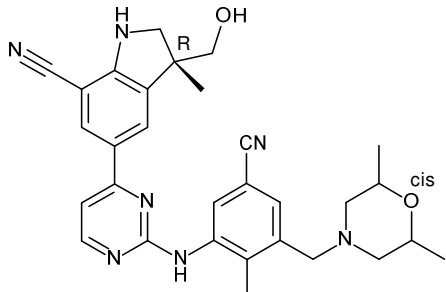
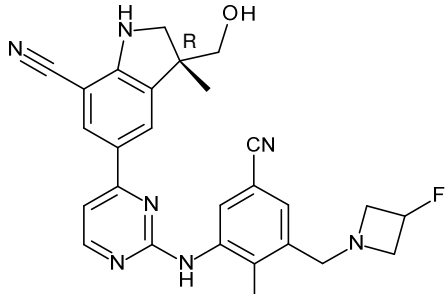
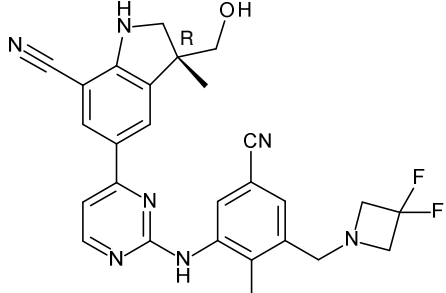
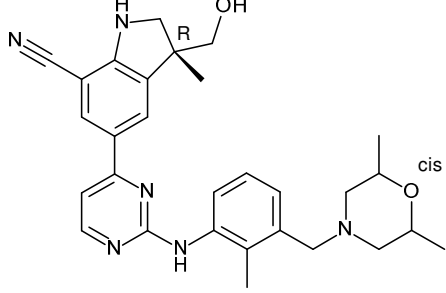
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 162	 <p>A partir del intermedio 440</p>	302	63
Compuesto 163	 <p>A partir del intermedio 442</p>	148	50
Compuesto 165	 <p>A partir del intermedio 444</p>	233	69
Compuesto 166	 <p>A partir del intermedio 448</p>	100	68

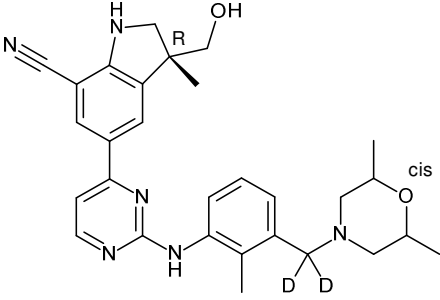
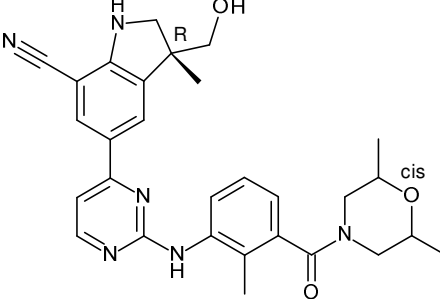
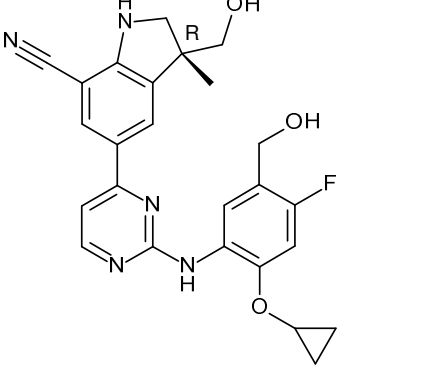
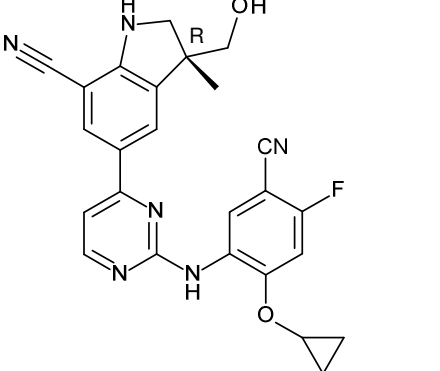
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 167	 <p>A partir del intermedio 449</p>	103	72
Compuesto 168	 <p>A partir del intermedio 453</p>	72	71
Compuesto 169	 <p>A partir del intermedio 454</p>	215	84
Compuesto 170		41 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	56

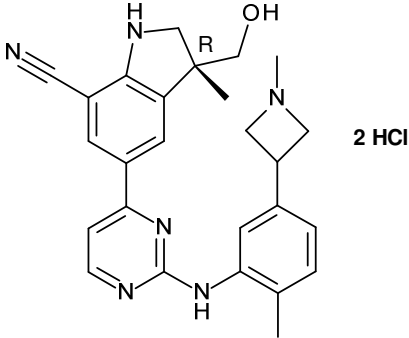
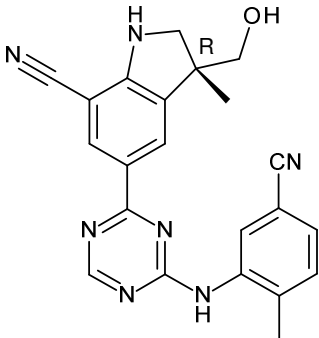
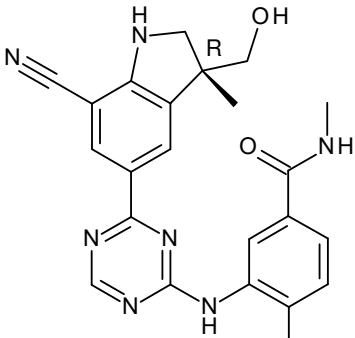
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 173	 <p>A partir del intermedio 468</p>	143 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	44
Compuesto 174	 <p>A partir del intermedio 471</p>	90 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	42
Compuesto 175	 <p>A partir del intermedio 474</p>	51 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	46
Compuesto 177	 <p>A partir del intermedio 479</p>	180 Procedimiento con 1.1 equiv. de TBAF	61

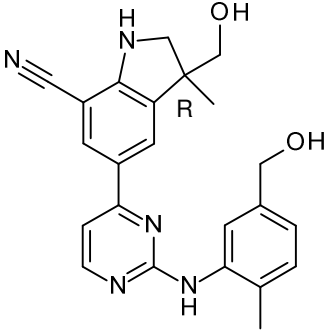
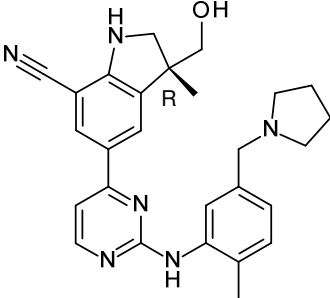
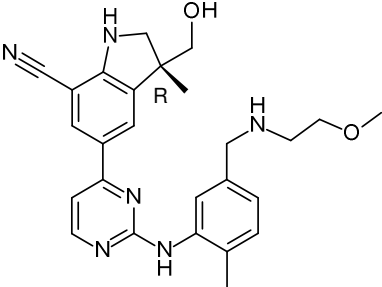
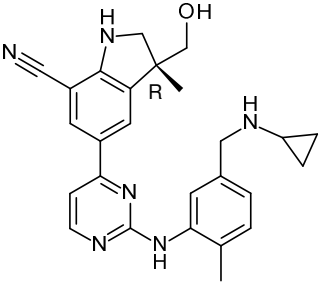
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 186	 <p>A partir del intermedio 491</p>	87	74
Compuesto 187	 <p>A partir del intermedio 496</p>	89	66
Compuesto 188	 <p>A partir del intermedio 502</p>	177	39
Compuesto 189	 <p>A partir del intermedio 503</p>	29	41

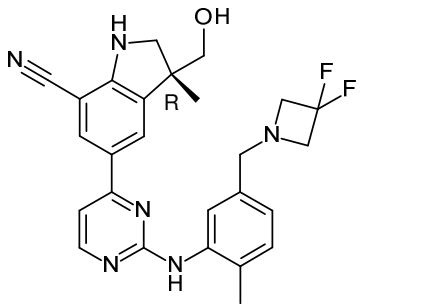
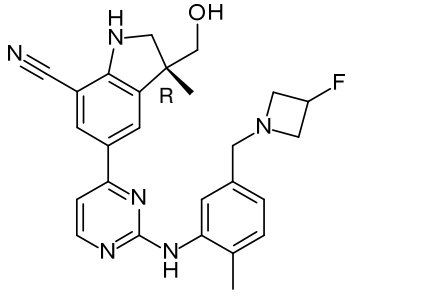
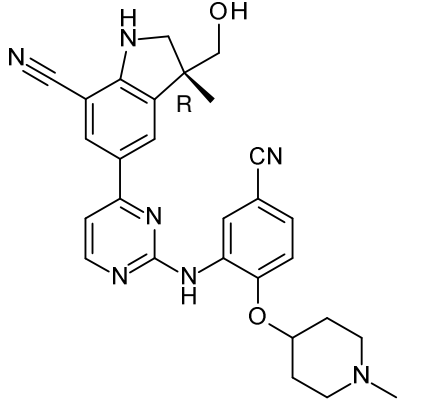
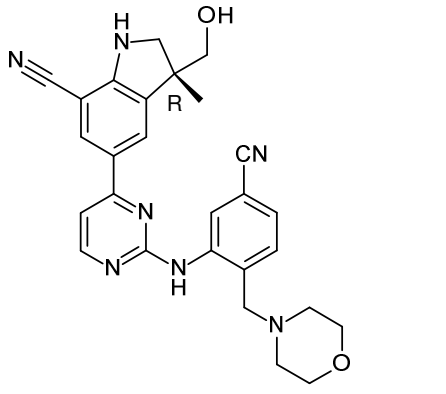
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 190	 <p>A partir del intermedio 504</p>	300	85
Compuesto 191	 <p>A partir del intermedio 506</p>	152 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF y THF como disolvente	68
Compuesto 192	 <p>A partir del intermedio 509</p>	25 Procedimiento con 1 equiv. de TBAF y THF como disolvente	37
Compuesto 193	 <p>A partir del intermedio 511</p>	52	28

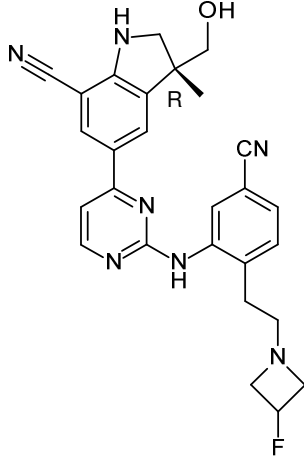
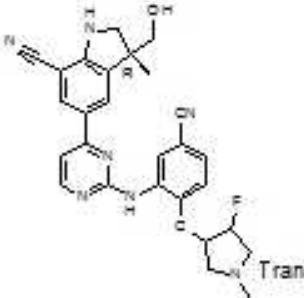
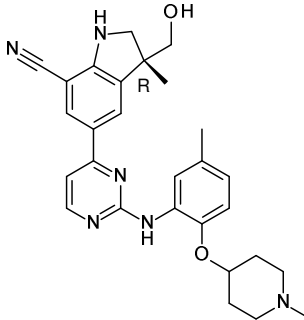
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 194	 <p>A partir del intermedio 514</p>	163	33
Compuesto 195	 <p>A partir del intermedio 516</p>	62	76
Compuesto 196	 <p>A partir del intermedio 517</p>	45	52
Compuesto 197	 <p>A partir del intermedio 518</p>	51	43

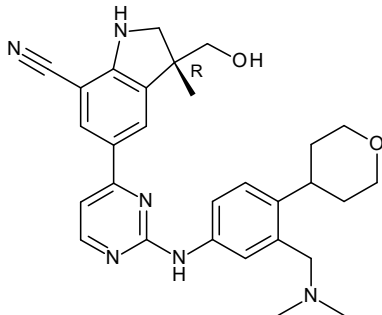
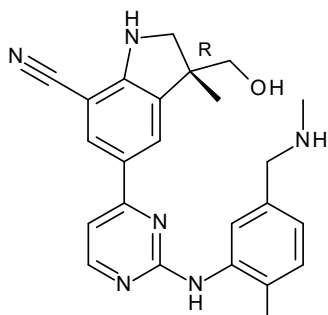
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 198	 <p>A partir del intermedio 520</p>	127	71
Compuesto 199	 <p>A partir del intermedio 521</p>	65	28
Compuesto 208	 <p>A partir del intermedio 528</p>	168 Procedimiento con 5 equiv. de TBAF	86
Compuesto 209		267	63

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 531		
Compuesto 210	 <p>A partir del intermedio 538</p>	57 Procedimiento con 3 equiv. de TBAF y THF como disolvente	38
Compuesto 213	 <p>A partir del intermedio 545</p>	170 Procedimiento con 4 equiv. de TBAF y THF como disolvente	45
Compuesto 214	 <p>A partir del intermedio 548</p>	150 Procedimiento con THF como disolvente	51

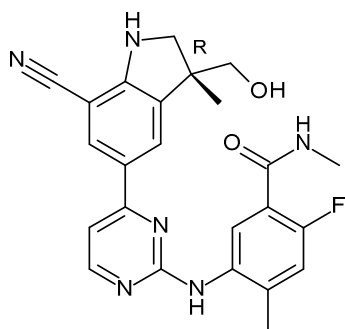
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 215	 <p>A partir del intermedio 552</p>	129 sólido blanquecino	48
Compuesto 216	 <p>A partir del intermedio 556</p>	34 Espuma amarilla	85
Compuesto 217	 <p>A partir del intermedio 558</p>	236 Sólido blanco	76
Compuesto 218	 <p>A partir del intermedio 559</p>	25 Sólido amarillo	22

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 219	 <p>A partir del intermedio 561</p>	262 sólido amarillo pálido	78
Compuesto 220	 <p>A partir del intermedio 563</p>	38 sólido blanquecino	44
Compuesto 223	 <p>A partir del intermedio 577</p>	243 sólido amarillo pálido Procedimiento con 3 equiv. de TBAF	82
Compuesto 224		129 Sólido naranja	74

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 581		
Compuesto 229	 <p>A partir del intermedio 600</p>	270	67
Compuesto 233	 <p>A partir del intermedio 619</p>	123	78
Compuesto 234		38 sólido blanquecino Procedimiento con 3 equiv. de TBAF	67

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 622		
Compuesto 236	 <p>A partir del intermedio 634</p>	147	-
Compuesto 239	 <p>A partir del intermedio 641</p>	8	21

Preparación de compuesto 155:

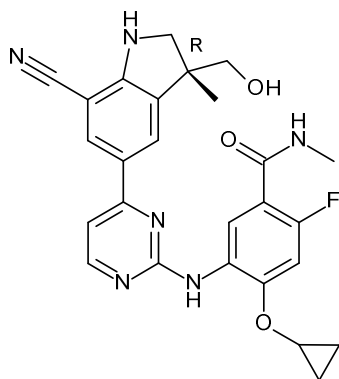


5 Se trató una disolución de intermedio 423 (10.66 g, 19 mmol) en Me-THF (210 mL) con TBAF (1 M en THF) (38 mL, 38 mmol) y se agitó a ta durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y

se concentró. Se añadió DCM/MeOH (9/1) y se lavó la mezcla con K₂CO₃ acuoso al 10% (3 x 400 mL), agua (2 x 200 mL) y con salmuera (2 x 400 mL). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo bajo reflujo en CH₃CN (800 mL + 200 mL). Se permitió que la disolución se enfriase hasta temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se filtró el precipitado y se secó para dar 6.37 g de compuesto 155 (75%) como un sólido blanquecino. P.F.: 218°C (DSC).

5

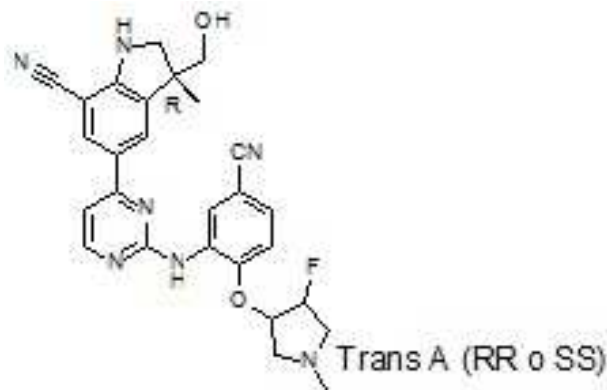
Preparación de compuesto 156:



Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF) (1.5 mL; 1.5 mmol) a una disolución de intermedio 430 (451 mg; 0.748 mmol) en Me-THF (15 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con K₂CO₃ acuoso al 10% (2 X 30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en ACN. Se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 295 mg (81%) de compuesto 156. P.F.: 206°C (DSC)

10

Preparación de compuesto 232:

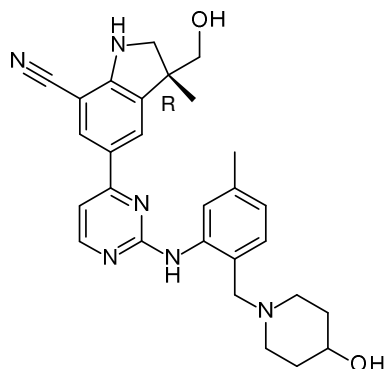


15

Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF) (0.65 mL; 0.65 mmol) a una disolución de intermedio 618 (234 mg; 0.328 mmol) en Me-THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con K₂CO₃ acuoso al 10% (2 x 30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en ACN y se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó produciendo 133 mg de un compuesto intermedio que se suspendió en MeOH a 50°C y se agitó durante 30 min. Se filtró el precipitado y se secó produciendo 77 mg (47%) de compuesto 232. P.F.: 167°C (DSC)

20

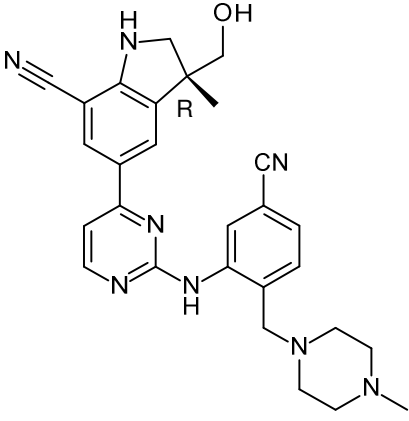
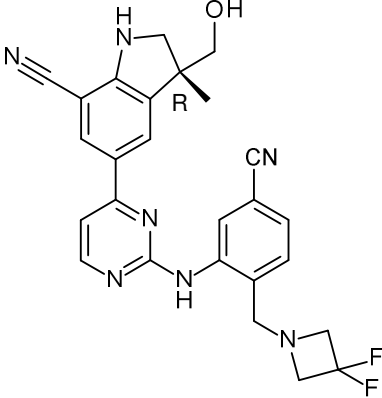
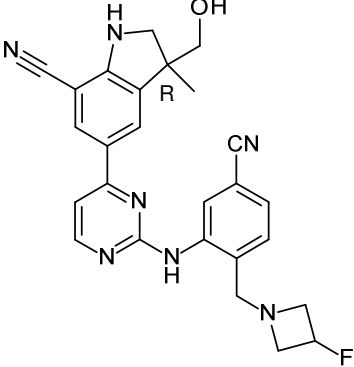
Preparación de compuesto 221:

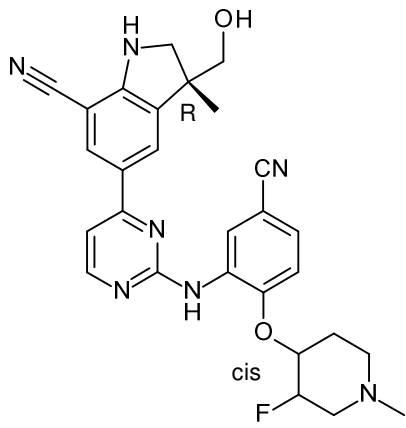
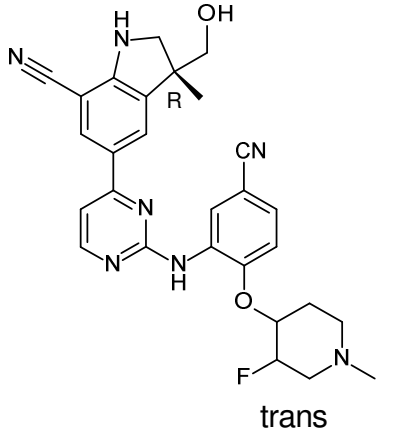


5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (164.4 mg; 0.52 mmol) a una mezcla de intermedio 569 (260 mg; 0.43 mmol) en Me-THF (2 mL) y se agitó durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice con heptano y acetato de etilo como eluyentes partiendo de heptano y aumentando la proporción de EtOAc. Se mezclaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron proporcionando 170 mg (81%) de compuesto 221. PF = 181°C (MP50).

10 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para la preparación de compuesto 221, partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

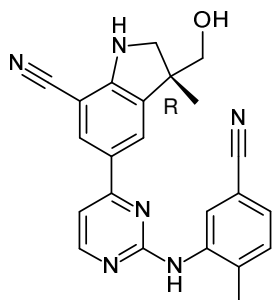
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 222	<p>A partir del intermedio 573</p>	110	65
Compuesto 225	<p>A partir del intermedio 585</p>	42	55

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 226	 <p>A partir del intermedio 589</p>	120	31
Compuesto 227	 <p>A partir del intermedio 593</p>	140	72
Compuesto 228	 <p>A partir del intermedio 597</p>	110	83

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 230	 <p>A partir del intermedio 606</p>	130	61
Compuesto 231	 <p>A partir del intermedio 612</p>	38	52

Ejemplo B2

Preparación alternativa A de compuesto 1:



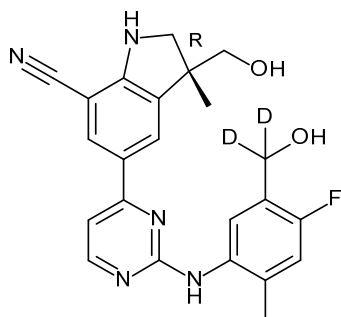
- 5 A una disolución de intermedio 7R (231 g, 0.556 mol) en 1,4-dioxano (2.3 L), se le añadieron ácido p-toluensulfónico monohidratado (179 g, 0.95 mol) y 3-amino-4-metilbenzonitrilo (110 g, 0.83 mol), se purgó tres veces con N₂ y se agitó a 95 °C durante 12 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C, y se añadió una disolución de NaHCO₃ para neutralizar la mezcla. Se filtró el sólido precipitado formado y se combinó con otro precipitado procedente de una reacción realizada en 179 g del intermedio 7R. Se disolvió el sólido resultante en Me-THF (5 L), se lavó con agua tres veces (3 x 5 L). Se añadió una resina de silanotil [de Shanghai Meryer CO.,LTD] (60 g) a la mezcla y se sometió a reflujo durante 1.5 h. Entonces, se filtró la mezcla resultante a través de un lecho de Celite® y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en EtOH (5L) durante la noche, se filtró y se disolvió en THF (3 L). Se añadió metil
- 10 *terc*-butil éter (6 L) a THF y se precipitó el sólido, se filtró y se secó para proporcionar 243 g de compuesto 1.

Preparación alternativa B de compuesto 1:

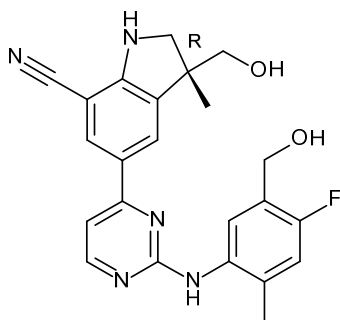
Se sometió a destilación azeotrópica una disolución de intermedio 6R (10.0 g) y ácido *p*-toluensulfónico (3.0 eq) en dioxano (100 mL) hasta que el contenido de agua era de <0.1% (determinado mediante valoración de KF). Entonces se añadió 3-amino-4-metilbenzonitrilo (1.3 eq.) y se sometió a destilación azeotrópica la mezcla hasta que el contenido de agua era <0.3% (determinado mediante valoración de KF) y el volumen era de aproximadamente 50 mL. Entonces se calentó la mezcla hasta 90 °C durante 24 horas monitorizando la conversión mediante HPLC. Después de conversión completa, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua (50 mL). Después de 1 hora de agitación, se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica hasta aproximadamente 50 mL y se añadió metil *tert*-butil éter (100 mL) a lo largo de 2 horas a 50 °C. Se enfrió la mezcla hasta 10 °C a lo largo de 4 horas, y entonces se filtró proporcionando después del secado 5 g (pureza del 98% evaluada mediante HPLC) de compuesto 1.

Recristalización del compuesto 1:

A una disolución de compuesto 1 (270 g) en THF (1350 mL) a temperatura ambiente, se le añadió lentamente metil *tert*-butil éter (2160 mL). Se filtró la mezcla y se secó el producto a vacío a 50 °C, para obtener 210 g (99.4% de pureza evaluada mediante HPLC) de compuesto 1 como un sólido amarillo.

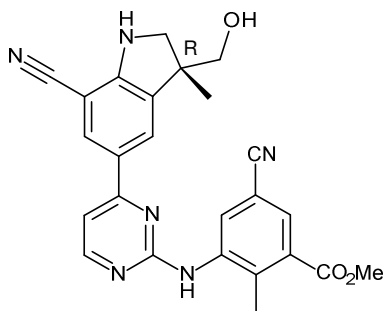
15 Preparación alternativa del compuesto 148:

También se preparó el compuesto 148 siguiendo un procedimiento similar a la preparación alternativa A del compuesto 1 partiendo del intermedio 7R e intermedio 393 (151 mg; 24%)

Preparación alternativa del compuesto 152:

20

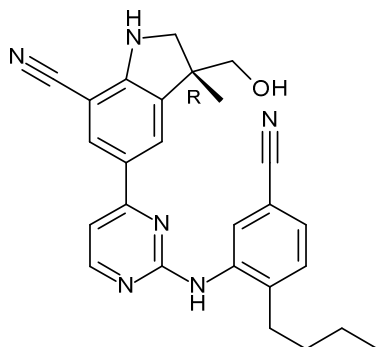
También se preparó el compuesto 152 siguiendo un procedimiento similar a la preparación alternativa A del compuesto 1 partiendo del intermedio 7R e intermedio 410.

Preparación de compuesto 200:

- 5 Se calentó una mezcla de intermedio 7R (415 mg; 1 mmol), éster metílico del ácido 3-amino-5-ciano-2-metil-benzoico (285 mg; 1.5 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (323 mg; 1.7 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a 95°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se captó el residuo con ACN y se filtró el precipitado y se secó produciendo 216 mg (47%) de compuesto 200. P.F.: 260°C (Kofler)

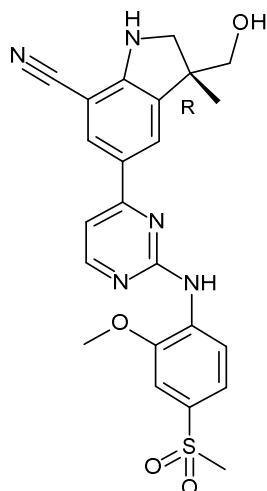
Ejemplo B3

Preparación de compuesto 15:

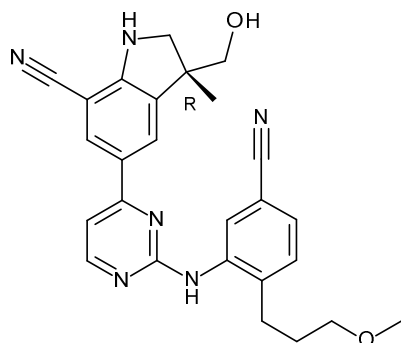


- 10 Se añadió TBAF (1.5 mmol/g sobre sílice) (1.60 g, 2.46 mmol) a una disolución de intermedio 57 (340.00 mg, 0.61 mmol) en Me-THF (15 mL) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h. La reacción no era completa. Además, se añadió una disolución de TBAF (1 M en THF) (1.00 mL, 1.00 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se filtró a través de papel y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se lavó con agua después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad.
- 15 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil NH₄OH/MeOH/EtOAc/heptano, el 0.5% de NH₄OH, el 10% de MeOH, el 50% de EtOAc, el 40% de heptano). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad. Se captó el residuo con Et₂O y se filtró el precipitado y se secó para dar 134 mg de compuesto 15 (50% de rendimiento). P.F. (goma) = 110 °C (K).

Preparación de compuesto 73:

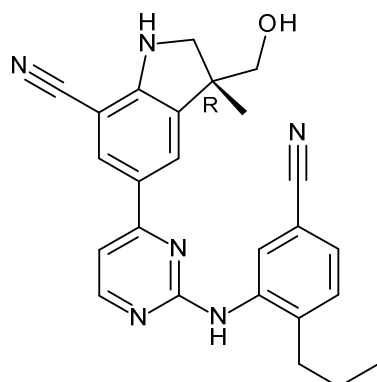


- 20 En un matraz de fondo redondo, se diluyó intermedio 253 (221.00 mg, 0.38 mmol) en Me-THF (10.3 mL). Entonces, se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió TBAF (sobre gel de sílice 1.5 mmol/g, 1.52 mL, 2.29 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h permitiendo que la temperatura alcanzara ta y entonces se repartió entre una disolución saturada de NaHCO₃ y DCM. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con DCM. Se mezclaron las
- 25 fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo (225 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: NH₄OH/DCM/MeOH, gradiente de desde el 0.2% de NH₄OH, el 2% de MeOH, el 98% de DCM hasta el 1% de NH₄OH, el 10% de MeOH, el 90% de DCM). Se recogieron las fracciones puras, se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo (79 mg, 44%) en Et₂O. Se filtró el precipitado y se secó para dar 54 mg de compuesto 73 (30% de rendimiento). P.F. = 201 °C (DSC).

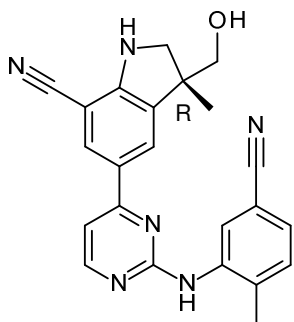
Preparación de compuesto 74:

- 5 Se añadió TBAF (sobre gel de sílice 1.5 mmol/g) (3.70 g, 5.57 mmol) a una disolución de intermedio 256 (1.20 g, 1.39 mmol) en Me-THF (35 mL) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se añadió TBAF (1 M en THF) (2.80 mL, 2.78 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 horas adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se filtró a través de papel y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 . Se decantó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil DCM/MeOH/ NH_4OH , gradiente de desde el 0.3% de NH_4OH , el 3% de MeOH, el 97% de DCM hasta el 1% de NH_4OH , el 10% de MeOH, el 90% de DCM).
- 10 Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad y se purificó el residuo una segunda vez mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil DCM/MeOH/ NH_4OH con el 0.5% de NH_4OH , el 5% de MeOH, el 95% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo (520 mg, 54%) en CH_3CN/Et_2O y se filtró el precipitado y se secó para dar 443 mg de compuesto 74 (rendimiento del 46%). P.F. = 124 °C (K).
- 15 Se preparó el compuesto en la tabla a continuación usando un método análogo partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 71	<p>A partir del intermedio 246</p>	160 Procedimiento con 3 equiv. de TBAF (1.5 mmol/g sobre sílice)	48

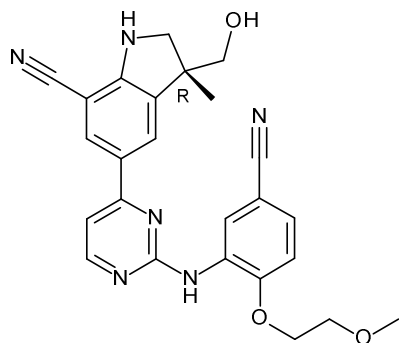
Ejemplo B4Preparación de compuesto 7:

5 Se añadió gota a gota TFA (1.50 mL, 19.60 mmol) a una disolución de intermedio 30 (270.00 mg, 0.51 mmol) en DCM (estab. con amileno, 10 mL) a 5 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a esta temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en CH₃CN y se filtró el precipitado y se secó para dar 165 mg de compuesto 7 (75% de rendimiento). P.F.: 215°C (DSC).

Preparación alternativa del compuesto 1:

10
15
20 Se añadió TFA (3.93 mL, 51.35 mmol) a 5 °C a una disolución de intermedio 10R (1.16 g, 2.33 mmol) en DCM (25.4 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (1200 mg, sólido amarillo) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, sólido deposit., 30 g, fase móvil: NH₄OH/DCM/MeOH, gradiente de desde el 100% de DCM hasta el 95% de DCM el 5% de MeOH, el 0.5% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones que contenían los productos y se evaporaron hasta sequedad para dar tres lotes (lote 1: 167 mg, lote 2: 568 mg y lote 3: 253 mg como polvo amarillo). Se juntaron los lotes 2 y 3 y se purificaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5 μm 250 x 30 mm, fase móvil: El 60% de CO₂, el 36% de EtOH, el 4% de DCM). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad. Se combinó el residuo (388 mg) con otros dos lotes de compuesto 1 (517 mg y 200 mg) y se captó con CH₃CN para proporcionar 1.165 g de compuesto 1 (polvo amarillo claro).

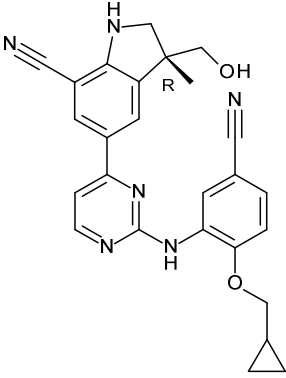
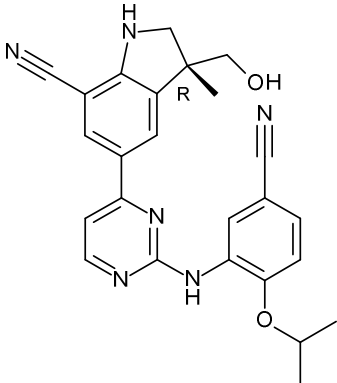
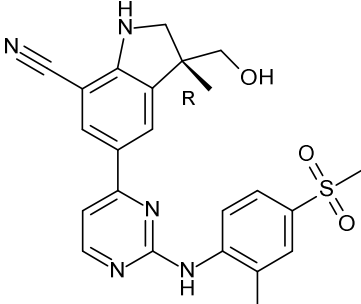
Preparación de compuesto 66:

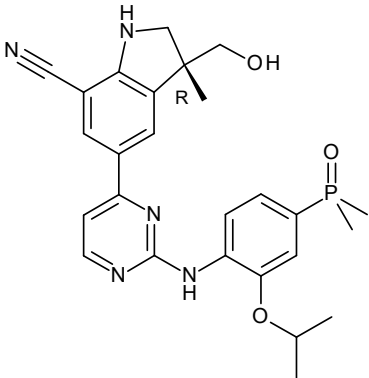
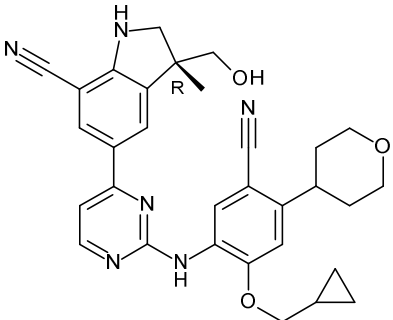
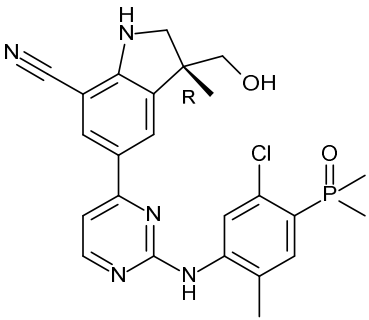
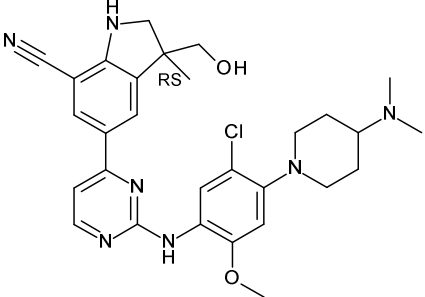


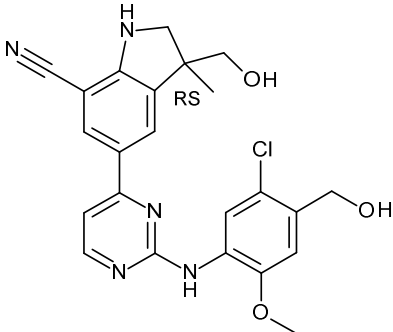
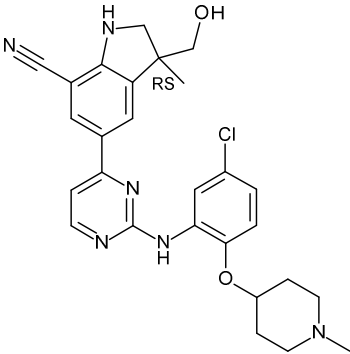
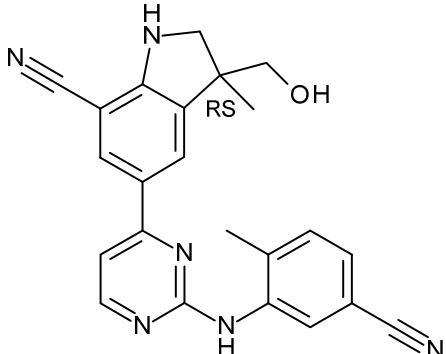
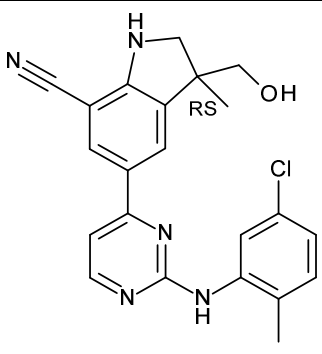
5 Se añadió TFA (0.47 mL, 6.12 mmol) a 5 °C a una disolución de intermedio 229 (227.00 mg, 0.41 mmol) en DCM (10 mL, estabilizado con amileno). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, se diluyó con DCM y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se suspendió el residuo en EtOH y se calentó la mezcla a 50 °C durante 2 h. Se filtró el precipitado y se secó para dar 114 mg de compuesto 66 (61% de rendimiento). P.F. = 165 °C (K).

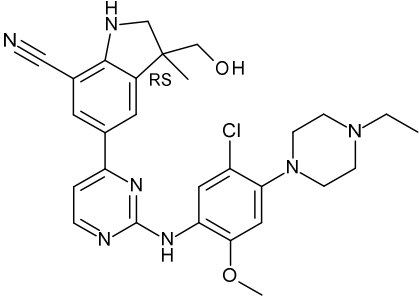
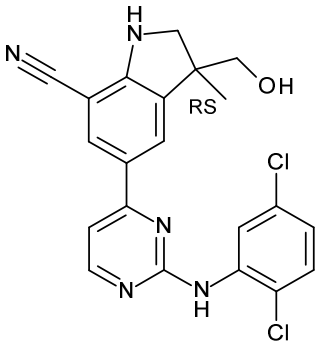
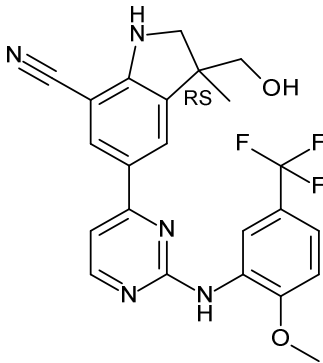
10 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo a los notificados para la preparación de los compuestos 7, 1 o 66 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

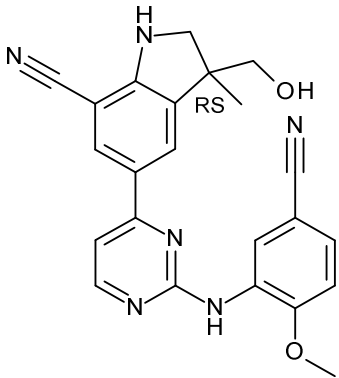
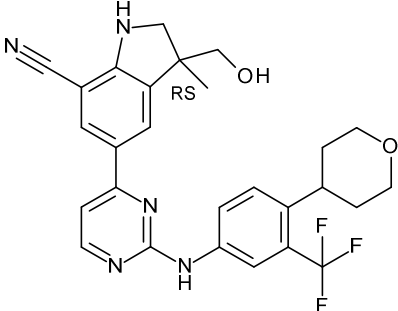
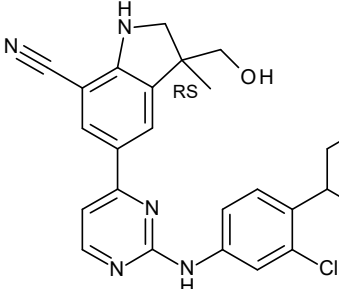
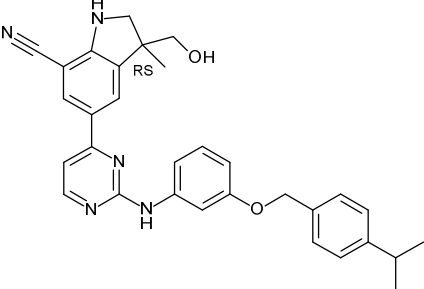
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 8	<p>A partir del intermedio 35</p>	32 <i>polvo amarillo</i> Procedimiento con DCM/TFA (10:1, v/v)	7
Compuesto 9	<p>A partir del intermedio 39</p>	160	63

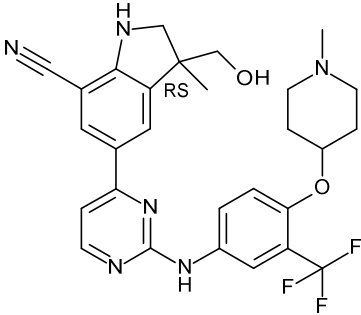
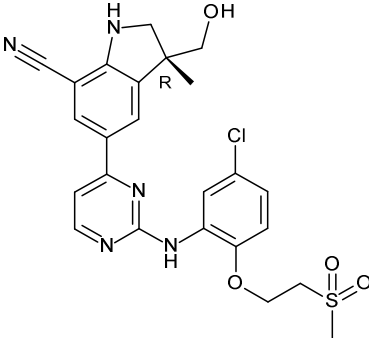
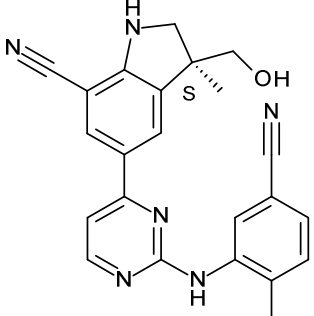
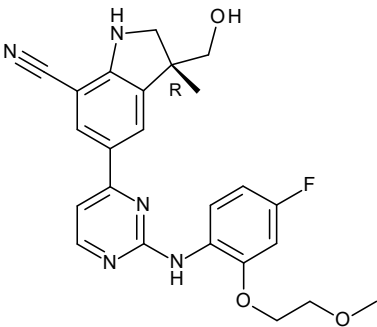
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 13	 <p>A partir del intermedio 80</p>	188 <i>polvo amarillo</i>	35
Compuesto 16	 <p>A partir del intermedio 62</p>	79 <i>Polvo amarillo claro</i>	24
Compuesto 17	 <p>A partir del intermedio 64</p>	57 Procedimiento con DCM/TFA (5:1, v/v)	27

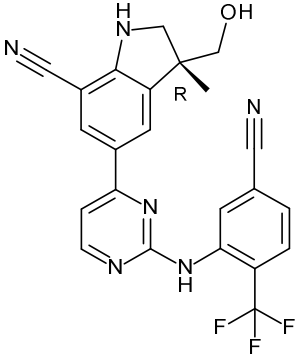
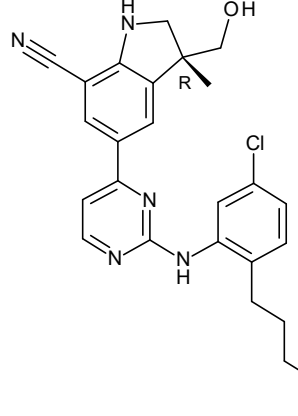
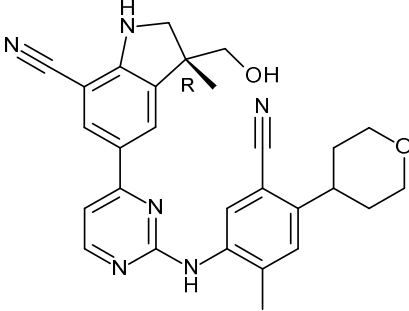
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 18	 <p>A partir del intermedio 70</p>	583 <i>sólido blanquecino</i> Procedimiento con DCM/TFA (10:1, v/v)	79
Compuesto 19	 <p>A partir del intermedio 75</p>	339 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con DCM/TFA (10:1, v/v)	45
Compuesto 20	 <p>A partir del intermedio 78</p>	440 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con DCM/TFA (10:1, v/v)	58
Compuesto 22	 <p>A partir del intermedio 90</p>	30 (98% de pureza basándose en CL/EM) <i>sólido blanquecino</i> con DCM/TFA (1:1, v/v)	20

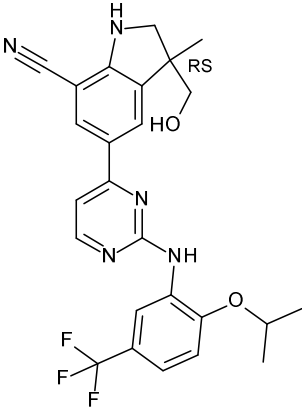
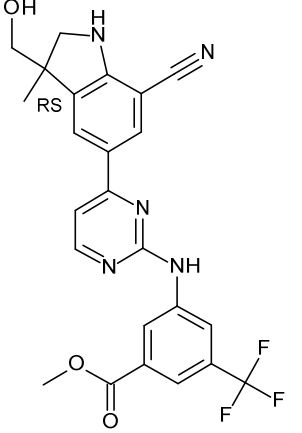
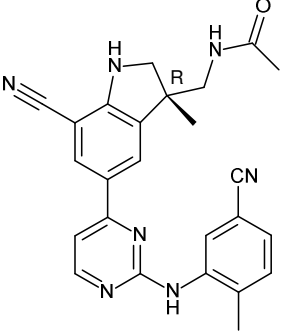
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 24	 <p>A partir del intermedio 97</p>	17 <i>sólido blanquecino</i> Procedimiento con DCM/TFA (1:1, v/v)	9
Compuesto 25	 <p>A partir del intermedio 101</p>	139 <i>sólido amarillo pálido</i> Procedimiento con DCM/TFA (1:1, v/v)	55
Compuesto 26	 <p>A partir del intermedio 103</p>	52 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con DCM/TFA (5:2, v/v)	23
Compuesto 27		38 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con DCM/TFA (5:2, v/v)	16

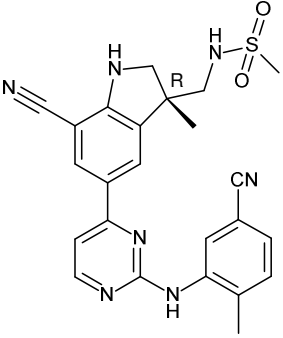
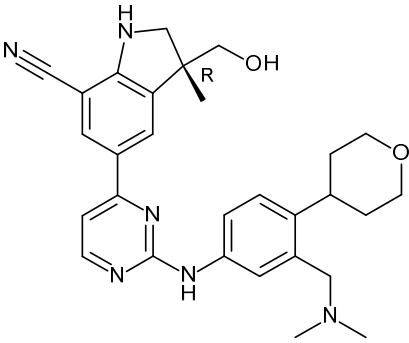
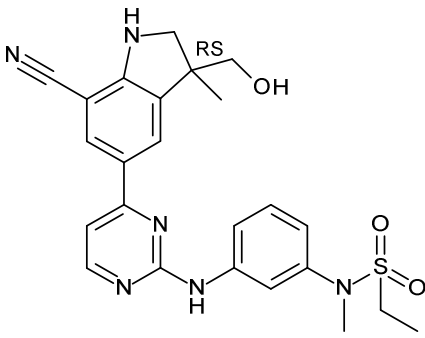
Número de compuesto	de	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
		A partir del intermedio 106		
Compuesto 28		 <p>A partir del intermedio 111</p>	32 <i>sólido blanquecino</i> Procedimiento con DCM/TFA (1:1, v/v)	23
Compuesto 29		 <p>A partir del intermedio 113</p>	60 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con DCM/TFA (5:2, v/v)	24
Compuesto 30		 <p>A partir del intermedio 115</p>	116 <i>sólido beis</i> Procedimiento con DCM/TFA (5:2, v/v)	44

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 31	 <p>A partir del intermedio 117</p>	40 <i>sólido naranja</i> Procedimiento con DCM/TFA (5:2, v/v)	17
Compuesto 36	 <p>A partir del intermedio 132</p>	71 Procedimiento con DCM/TFA (4:1, v/v)	29
Compuesto 41	 <p>A partir del intermedio 151</p>	30 Procedimiento con DCM/TFA (4:1, v/v)	36
Compuesto 42	 <p>A partir del intermedio 154</p>	55 Procedimiento con DCM/TFA (4:1, v/v)	22

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 43	 <p>A partir del intermedio 157</p>	35 Procedimiento con DCM/TFA (4:1, v/v)	35
Compuesto 60	 <p>A partir del intermedio 206</p>	15 Procedimiento con DCM/TFA (12:1, v/v)	20
Compuesto 65	 <p>A partir del intermedio 225</p>	142 <i>polvo amarillo</i> Procedimiento con DCM/TFA (6:1, v/v)	28
Compuesto 69	 <p>A partir del intermedio 241</p>	75 Procedimiento con DCM/TFA (6:1, v/v)	24

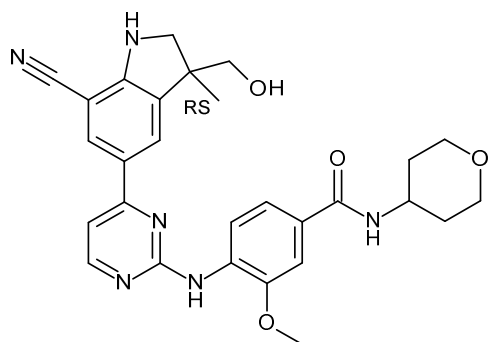
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 70	 <p>A partir del intermedio 243</p>	117 Procedimiento con DCM/TFA (8:1, v/v)	46
Compuesto 72	 <p>A partir del intermedio 248</p>	95 Procedimiento con DCM/TFA (15:1, v/v)	51
Compuesto 75	 <p>A partir del intermedio 262</p>	118 <i>polvo blanco</i> Procedimiento con DCM/TFA (6:1, v/v)	38

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 76	 <p>A partir del intermedio 266</p>	65 Procedimiento con DCM/TFA (4:1, v/v)	34
Compuesto 77	 <p>A partir del intermedio 270</p>	65 Procedimiento con DCM/TFA (5:1, v/v)	34
Compuesto 211	 <p>A partir del intermedio 541</p>	113 Procedimiento con DCM/TFA (7.5:1, v/v) a temperatura ambiente	33%

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 212	 <p>A partir del intermedio 542</p>	88 Procedimiento con DCM/TFA (7.5:1, v/v) a temperatura ambiente	43%
Compuesto 236	 <p>A partir del intermedio 633</p>	198 con DCM/ TFA (18:1, v/v) durante 15 horas)	51
Compuesto 240	 <p>A partir del intermedio 644</p>	85 con DCM/ TFA (4:1, v/v)	40

Ejemplo B5

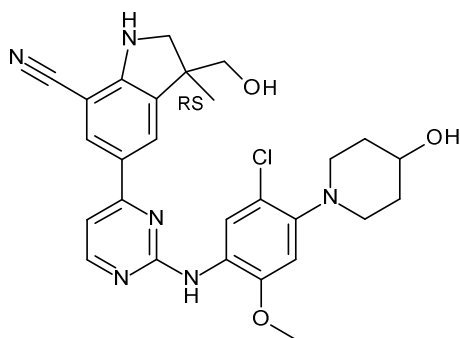
Preparación de compuesto 21:



- 5 A una disolución de intermedio 85 (0.28 g, 0.29 mmol) en DCM (3 mL), se le añadió TFA (3 mL) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se concentró la disolución a vacío y se añadió TFA puro (3 mL), se agitó la mezcla de reacción durante 4 h adicionales. Se agitó la mezcla de reacción durante una 1 h adicional y se concentró la disolución a vacío. Se trató el residuo con K_2CO_3 (0.24 g, 1.75 mmol) en DMF (2 mL) durante 2 h a 50 °C. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua, y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante sistema de autopurificación desencadenada por masa.

Ejemplo B6

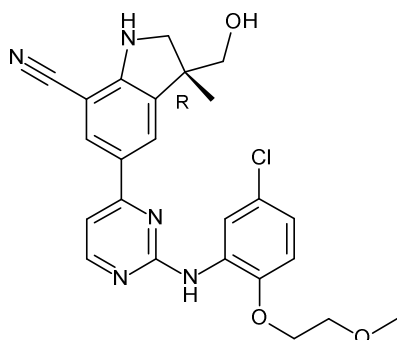
Preparación de compuesto 23:



- 10 Se añadió HCl (3 M en H_2O) (2.18 mL, 6.55 mmol) a una disolución de intermedio 93 (698.00 mg, 0.65 mmol) en MeOH (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción 6 h a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se diluyó con DCM y se neutralizó cuidadosamente con una disolución saturada de $NaHCO_3$. Entonces, se añadieron unos pocos mL de MeOH para solubilizar el precipitado. Se separó la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH (9/1). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se
- 15 captó el residuo (620 mg) con DCM/MeOH (9/1). Se filtró el precipitado y se captó de nuevo con 15 mL de DCM/MeOH (9/1). Se agitó la suspensión espesa resultante 30 min a ta. Se filtró el precipitado, se lavó con Et_2O y se secó. Se purificó el residuo resultante (226 mg) mediante cromatografía en columna sobre sílice ($SiOH$ irregular, depósito sólido, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 98:2 hasta 94:6). Se concentraron las fracciones que contenían el producto para dar dos lotes de compuesto 23: lote A (131 mg, 38% de rendimiento) y lote B (23 mg, 6% de rendimiento).
- 20 Se solubilizó el lote A, que contenía algo de disolventes, en DCM/MeOH, se concentró y se captó con CH_3CN . Se filtró el precipitado para proporcionar después del secado un lote C de compuesto 23 (112 mg) pero que todavía contenía algo de disolvente. Finalmente, se disolvió el lote C en DCM/EtOH, se concentró y se captó con CH_3CN . Se filtró el precipitado y se secó para proporcionar 93 mg adicionales de compuesto 23 (27% de rendimiento). P.F.: > 260°C (K).

El rendimiento global era del 33%.

25 Preparación de compuesto 45:

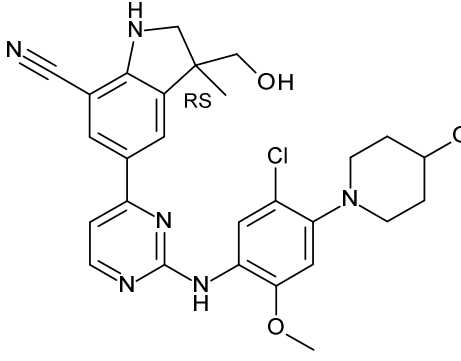
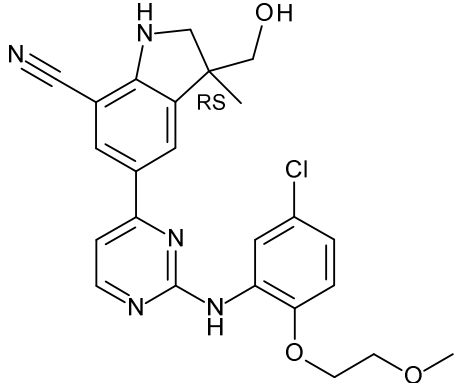
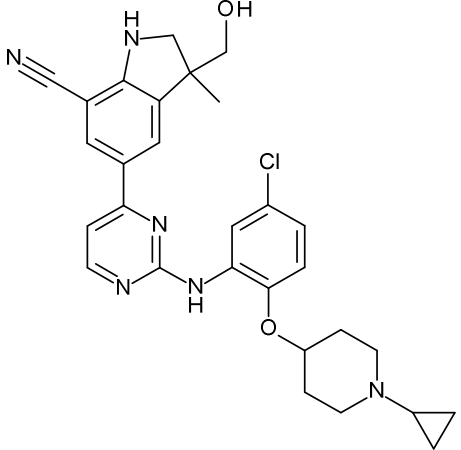


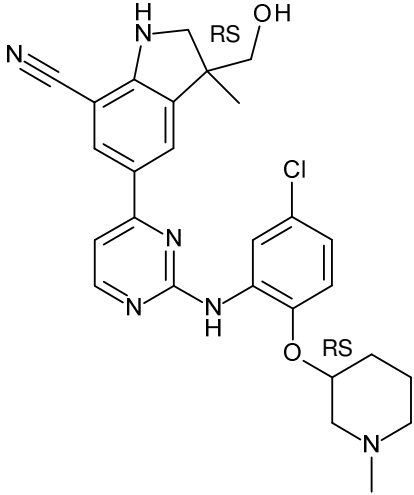
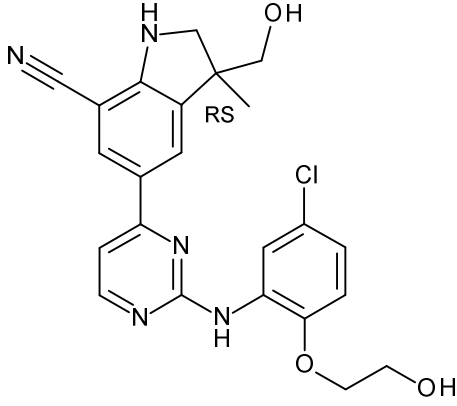
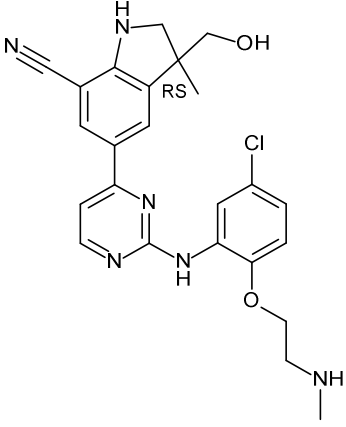
- 30 Se añadió HCl (3 M en H_2O) (1.32 mL, 3.95 mmol) a una disolución de intermedio 164 (269.00 mg, 0.40 mmol) en MeOH (6.0 mL) y se agitó la mezcla de reacción 10 h a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un polvo naranja. Se purificó el residuo (220 mg) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular, 25 g, depósito sólido, fase móvil $NH_4OH/DCM/MeOH$, gradiente de desde el 0% de NH_4OH , el 0% de MeOH, el 100% de DCM hasta el 1% de NH_4OH , el 10% de MeOH, el 90% de DCM). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad para dar 69 mg de un sólido amarillo. Se captó este sólido en Et_2O para proporcionar 62 mg de compuesto 45 (34% de rendimiento,
- 35 polvo blanco).

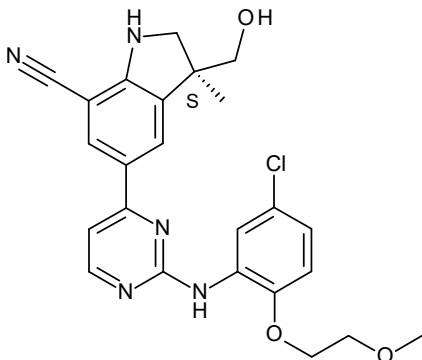
ES 2 775 449 T3

P.F. = 169 °C (K).

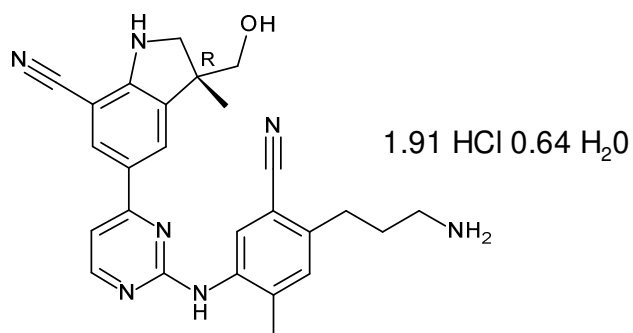
Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo a los notificados para la preparación de los compuestos 23 o 45 partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 23	 <p>A partir del intermedio 93</p>	93	27
Compuesto 34	 <p>A partir del intermedio 124</p>	96 <i>polvo blanco</i>	47
Compuesto 35	 <p>A partir del intermedio 128</p>	105 <i>polvo blanco</i>	28

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 39 (mezcla de 4 diaestereoisómeros sin separar)	 <p>A partir del intermedio 143</p>	77 <i>polvo blanco</i>	61
Compuesto 40	 <p>A partir del intermedio 146</p>	83 <i>polvo amarillo</i>	37
Compuesto 44	 <p>A partir del intermedio 161</p>	37 <i>polvo blanco</i>	31

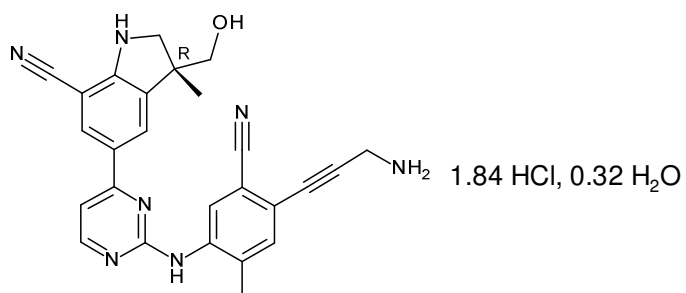
Número compuesto	de	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 57		 <p>A partir del intermedio 196</p>	39	21

Preparación de compuesto 170:

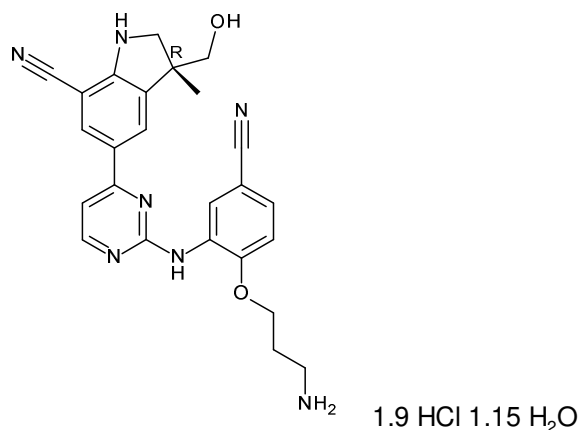


- 5 Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0.19 mL; 0.759 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de intermedio 461 (84 mg; 0.152 mmol) en acetonitrilo (2.4 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se filtró el precipitado, se lavó con acetonitrilo y se secó a 50°C a vacío para dar 0.068 g (82%) de compuesto 170. PF = 207°C (kofler).

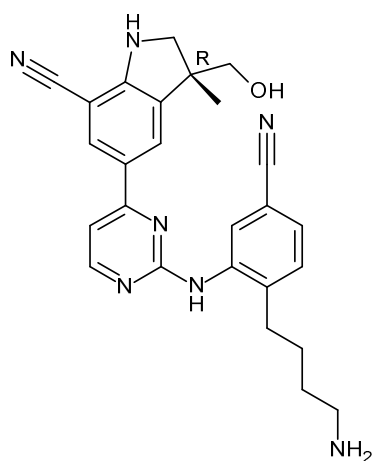
Preparación de compuesto 171:



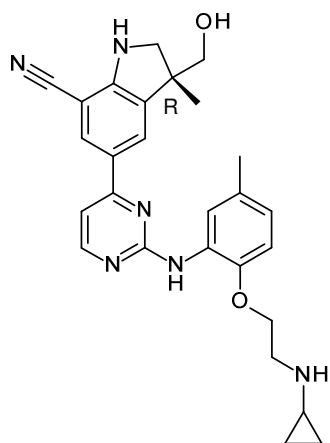
- 10 Se sintetizó el compuesto 171 usando un método análogo al usado para la preparación de compuesto 170, partiendo del intermedio 464 (235 mg; 99%; PF = 249°C, kofler).

Preparación de compuesto 180:

Se sintetizó el compuesto 180 usando un método análogo al usado para la preparación de compuesto 170, partiendo del intermedio 482bis (162 mg; 81%; PF = goma a 194°C, kofler).

5 Preparación de compuesto 184:

Se sintetizó el compuesto 184 usando un método análogo (usando HCl 3 N en éster ciclopentilmetílico) al usado para la preparación de compuesto 170, partiendo del intermedio 487 (223 mg; 60%; PF = goma a 134°C, kofler).

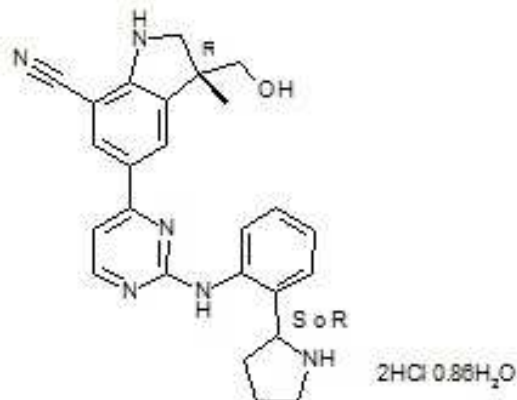
Preparación de compuesto 235:

10

En un matraz de fondo redondo que contenía intermedio 627 (500 mg; 0.64 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (3.5 mL; 14.01 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto en bruto y se extinguió con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2x50

ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM (75%):MeOH (25%). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente para dar 95 mg (32%) de compuesto 235.

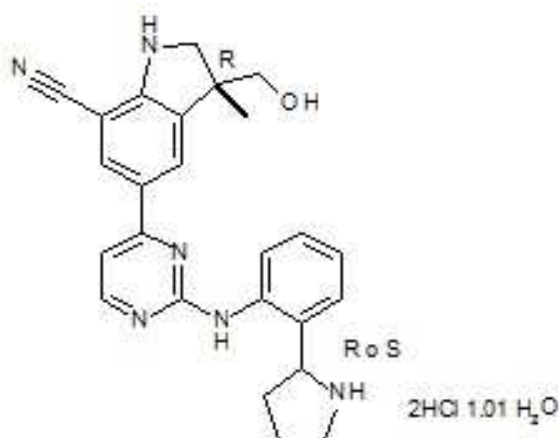
Preparación de compuesto 237:



5

Se sintetizó el compuesto 237 usando un método análogo (usando DCM como disolvente) al usado para la preparación de compuesto 235 partiendo del intermedio 639 (123 mg; 86%).

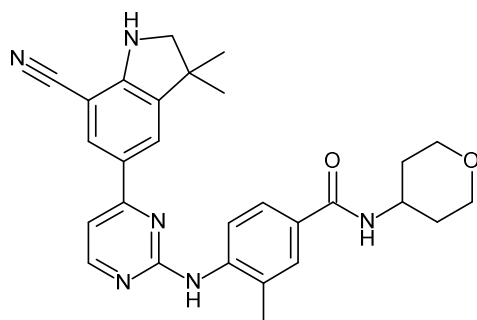
Preparación de compuesto 238:



10 Se sintetizó el compuesto 238 usando un método análogo (usando DCM como disolvente) al usado para la preparación de compuesto 235 partiendo del intermedio 638 (116 mg; 88%).

Ejemplo B7

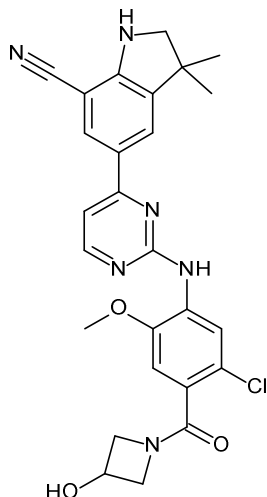
Preparación de compuesto 78:



15 A una disolución de intermedio 277 (227.00 mg, 0.242 mmol) en DCM (3mL), se le añadió TFA (3 mL) y se agitó a ta durante 2 h. Se concentró la disolución a vacío para dar un aceite naranja. Se purificó el residuo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna C18, fase móvil: H₂O + el 0.1% de HCO₂H/CH₃CN, gradiente del 30% al

80% en CH₃CN). Se combinaron las fracciones deseadas y se secaron por congelación para dar 32 mg de compuesto 78 (26%, sólido amarillo).

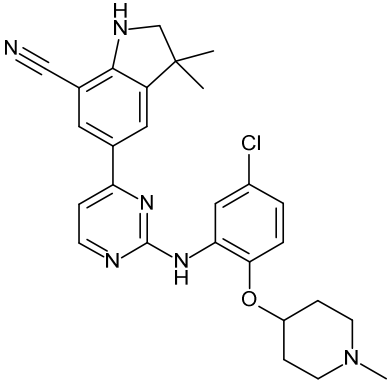
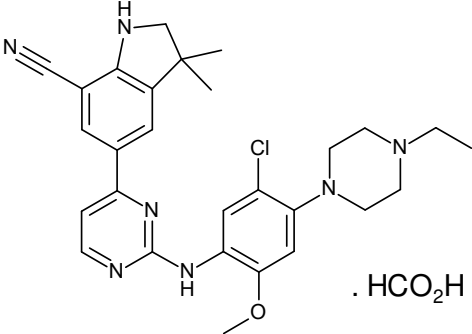
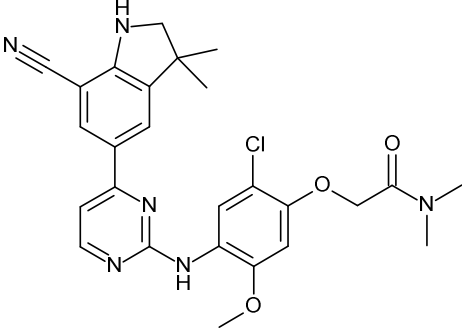
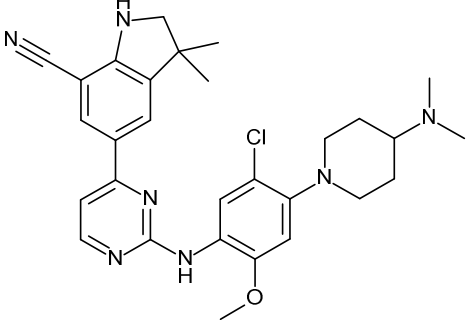
Preparación de compuesto 110:

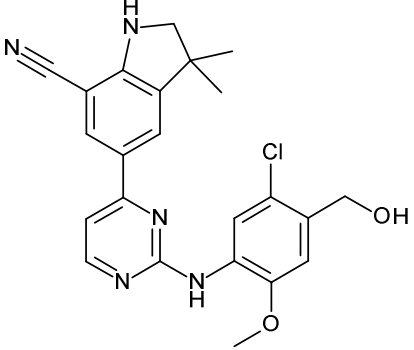
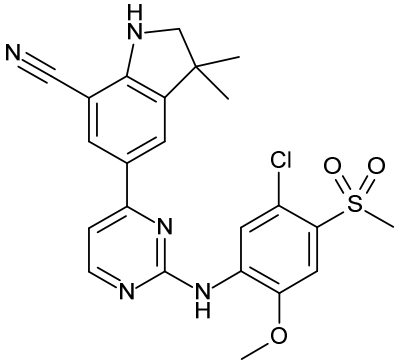
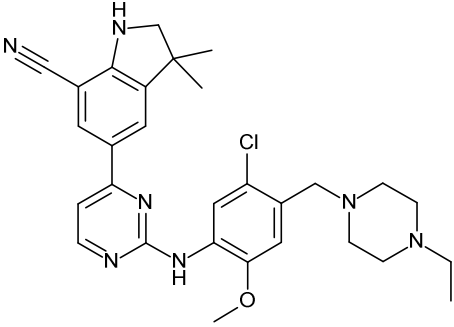


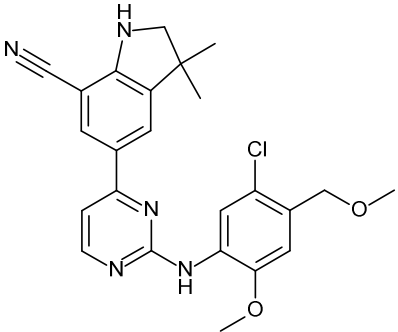
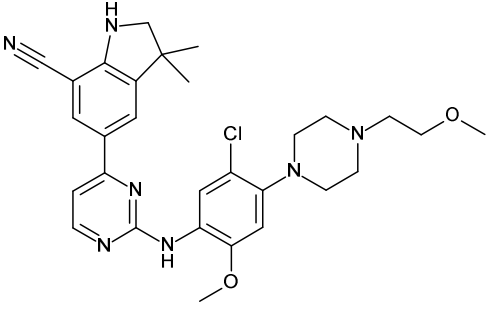
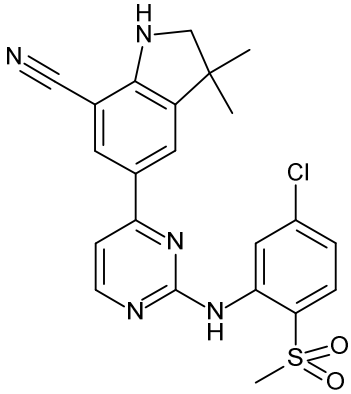
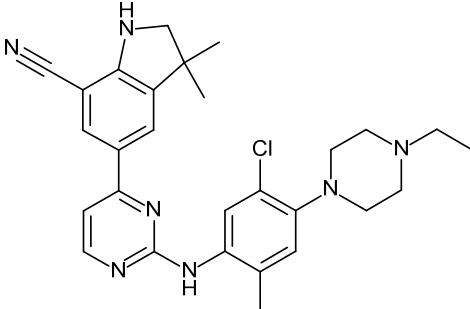
- 5 Se agitó intermedio 357 (500 mg, 0.83 mmol) en DCM (37.5 mL). A esta disolución, se le añadió TFA (12.5 ml) a 0 °C y se agitó a ta durante 1 h. A la mezcla de reacción resultante, se le añadió NaHCO₃ hasta pH = 8. Precipitaron algunos sólidos y se filtraron para dar el producto en bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (Waters Xbridge Prep OBD C18 100 x 19 mm x 5 µm, fase móvil: CH₃CN/H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) desde el 30% hasta el 60% de CH₃CN en 12 min, luego el 100% de CH₃CN en 2 min, velocidad de flujo = 25 mL/min).
- 10 Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a vacío. Se liofilizó la fase acuosa para dar 102 mg de compuesto 110 (24% de rendimiento, sólido blanco).

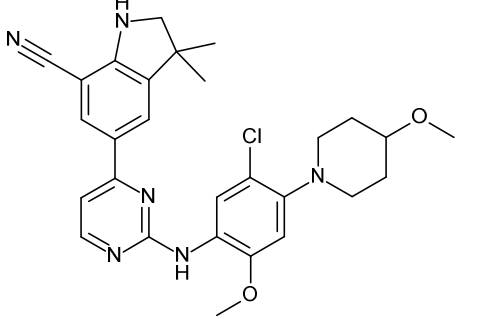
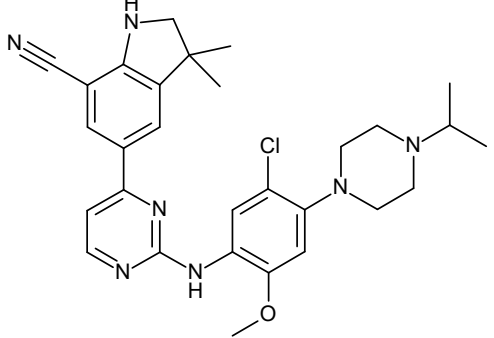
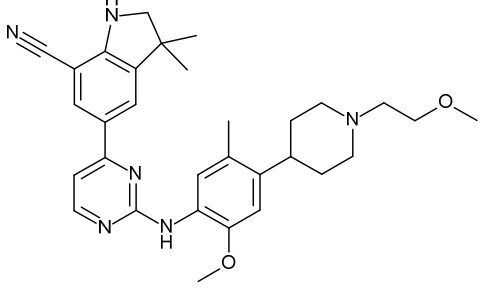
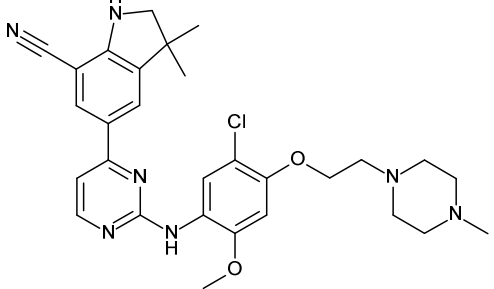
Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo a los notificados para la síntesis de los compuestos 78 o 110 partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

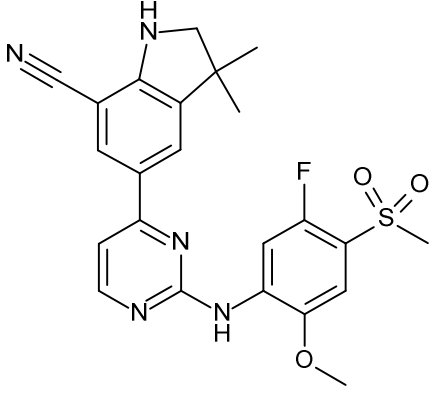
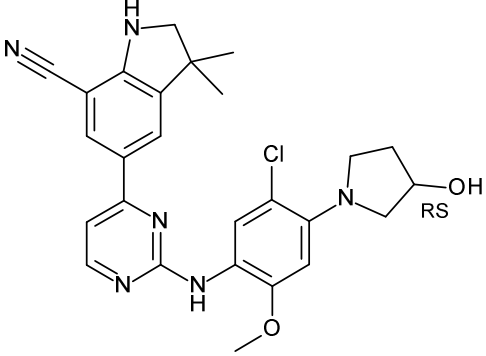
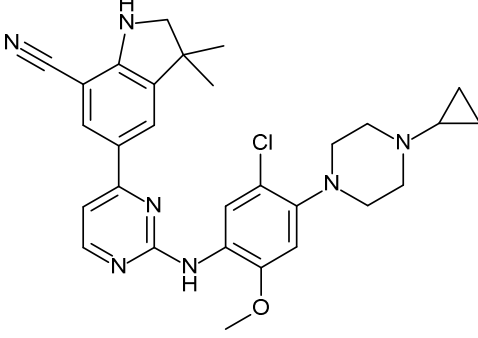
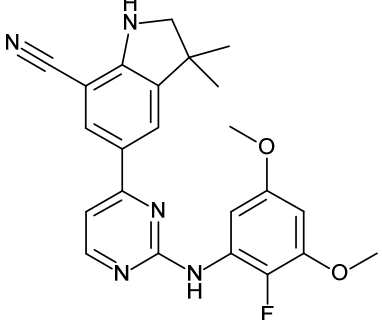
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 79	<p>A partir del intermedio 280</p>	15 Procedimiento con DCM/TFA (5:2, v/v) <i>sólido blanco</i>	15

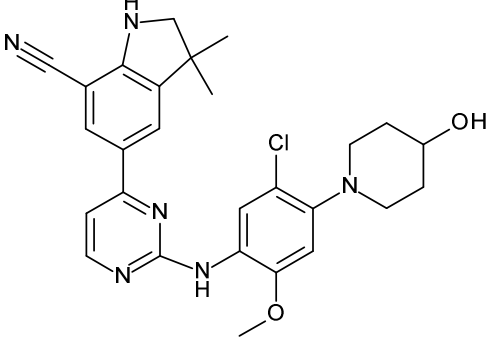
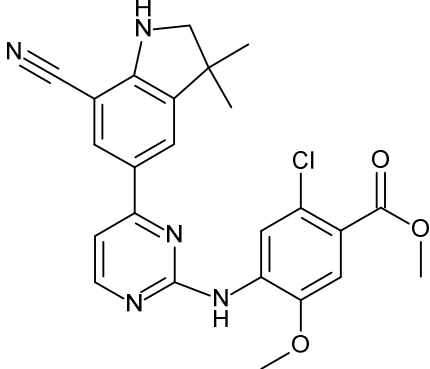
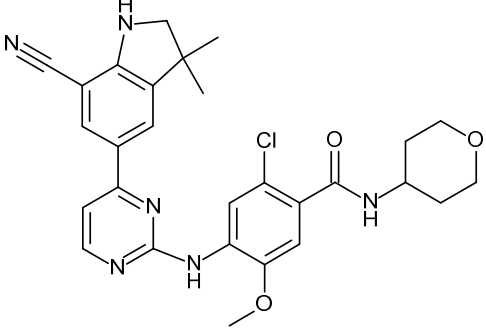
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 80	 <p>A partir del intermedio 281</p>	65 <i>sólido blanquecino</i> Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v)	51
Compuesto 81	 <p>A partir del intermedio 282</p>	57 <i>sólido blanquecino</i> Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v)	50
Compuesto 82	 <p>A partir del intermedio 286</p>	40 <i>sólido blanquecino</i>	30
Compuesto 83		12 Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v) <i>sólido blanquecino</i>	12

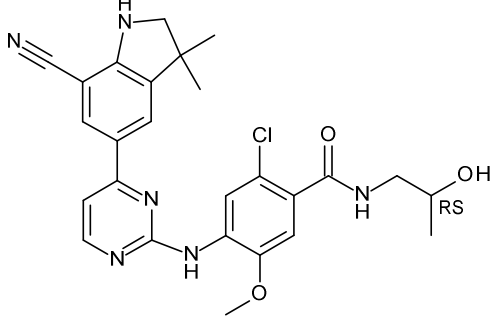
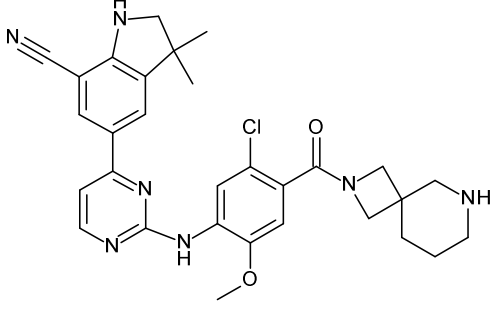
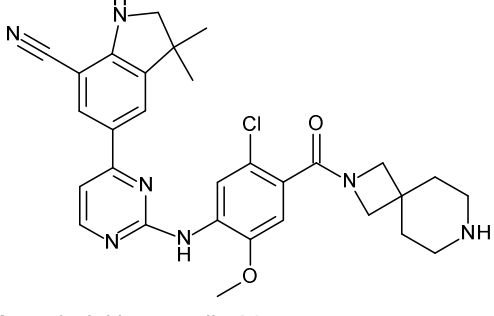
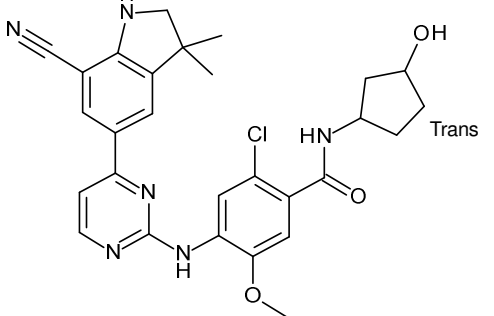
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 287		
Compuesto 84	 <p>A partir del intermedio 288</p>	31 Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v) <i>sólido blanco</i>	36
Compuesto 85	 <p>A partir del intermedio 282</p>	35 <i>sólido blanquecino</i>	28
Compuesto 87	 <p>A partir del intermedio 298</p>	33 <i>sólido blanquecino</i>	39

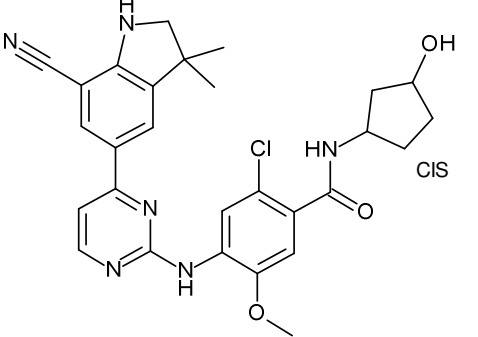
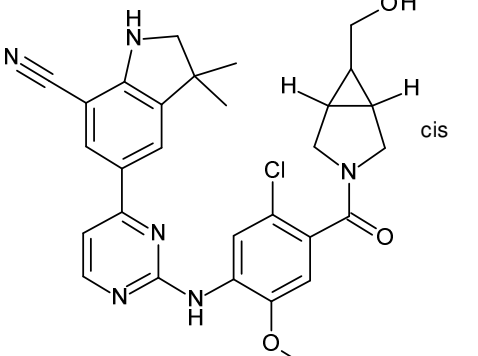
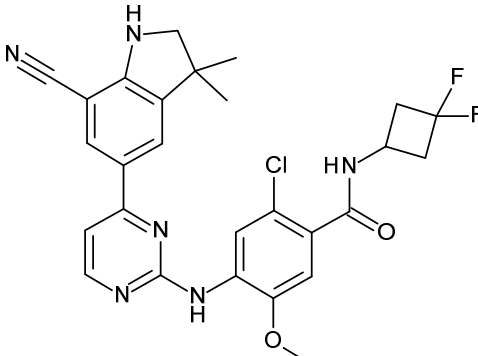
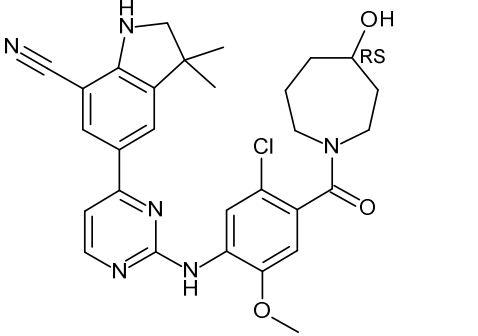
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 88	 <p>A partir del intermedio 301</p>	8 Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v)	10
Compuesto 89	 <p>A partir del intermedio 304</p>	38	53
Compuesto 90	 <p>A partir del intermedio 306</p>	9.2 <i>sólido blanquecino</i>	11
Compuesto 91	 <p>A partir del intermedio 310</p>	22 Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v)	24

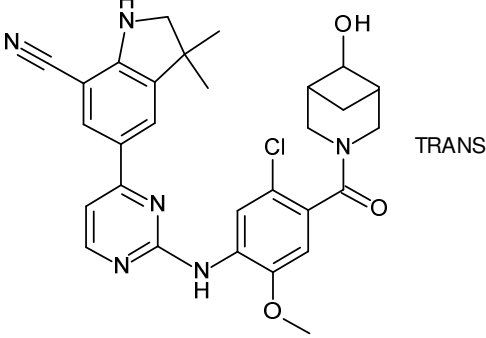
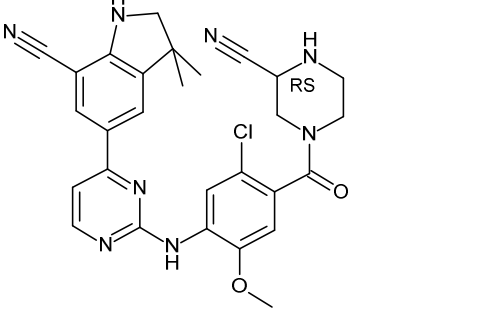
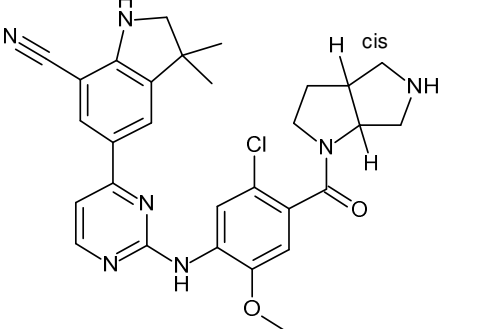
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 92	 <p>A partir del intermedio 312</p>	51 <i>sólido amarillo pálido</i>	54
Compuesto 93	 <p>A partir del intermedio 315</p>	56 <i>sólido amarillo pálido</i>	58
Compuesto 94	 <p>A partir del intermedio 320</p>	26 <i>sólido amarillo pálido</i>	27
Compuesto 95	 <p>A partir del intermedio 323</p>	5 <i>sólido amarillo</i> Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v)	5

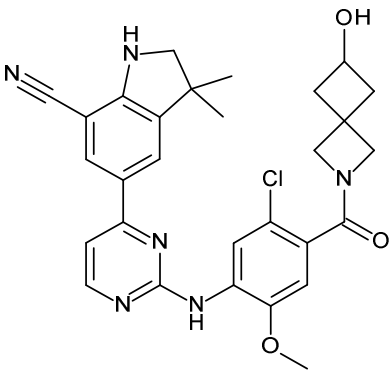
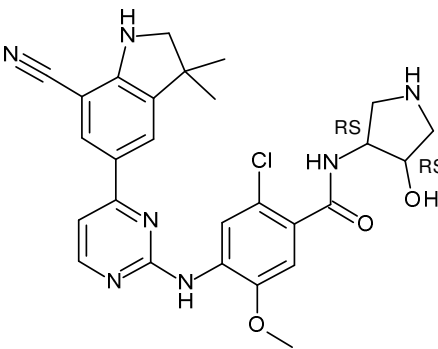
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 96	 <p>A partir del intermedio 327</p>	27 <i>Sólido tostado</i> Procedimiento con DCM/TFA (2:1, v/v)	32
Compuesto 97	 <p>A partir del intermedio 330</p>	42 <i>sólido amarillo pálido</i>	47
Compuesto 98	 <p>A partir del intermedio 333</p>	38 <i>sólido amarillo pálido</i>	55
Compuesto 104		63 Procedimiento con DCM/TFA (10:3, v/v)	29

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 346		
Compuesto 105	 <p>A partir del intermedio 347</p>	113 Procedimiento con DCM/TFA (9:1, v/v)	24
Compuesto 106	 <p>A partir del intermedio 352</p>	27 Procedimiento con DCM/TFA (10:1, v/v)	33
Compuesto 108	 <p>A partir del intermedio 355</p>	10 Procedimiento con DCM/TFA (10:1, v/v)	15

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 112	 <p>A partir del intermedio 363</p>	16 Procedimiento con DCM/TFA (10:1, v/v)	23
Compuesto 113	 <p>A partir del intermedio 364</p>	16 Procedimiento con DCM/TFA (5:1, v/v)	17
Compuesto 114	 <p>A partir del intermedio 365</p>	10 Procedimiento con DCM/TFA (11:1, v/v)	15
Compuesto 115	 <p>TRANS; a partir del intermedio 366</p>	36.5 Procedimiento con DCM/TFA (5:1, v/v) <i>sólido blanco</i>	40

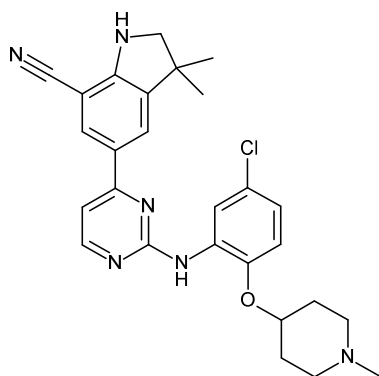
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 116	 <p>CIS; a partir del intermedio 367</p>	6.8 Procedimiento con DCM/TFA (3:1, v/v) <i>sólido amarillo</i>	6
Compuesto 117	 <p>CIS; a partir del intermedio 368</p>	45 <i>sólido blanco</i>	53
Compuesto 118	 <p>A partir del intermedio 369</p>	42 <i>sólido blanco</i> Procedimiento con DCM/TFA (3:1, v/v)	45
Compuesto 119		60 <i>sólido blanco</i>	44

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
	A partir del intermedio 370		
Compuesto 120	 <p>TRANS</p> <p>A partir del intermedio 371</p>	50 <i>sólido blanco</i>	85
Compuesto 121	 <p>A partir del intermedio 372</p>	20	39
Compuesto 122	 <p>CIS; a partir del intermedio 373</p>	56 <i>sólido blanco</i>	58

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 123	 <p>A partir del intermedio 374</p>	16 <i>sólido blanco</i>	19
Compuesto 124 (mezcla de 4 diaestereoisómeros sin separar)	 <p>partir del intermedio 375</p> <p style="text-align: right;">A</p>	40 <i>sólido blanco</i>	54

Ejemplo B8

Preparación de compuesto 80:

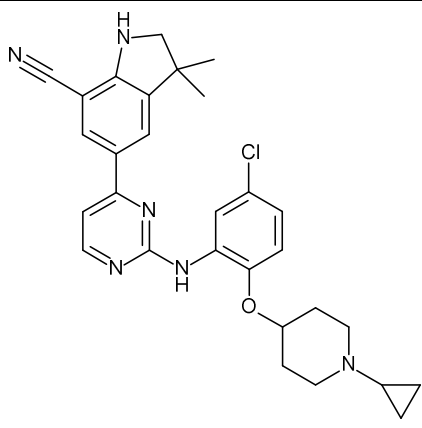
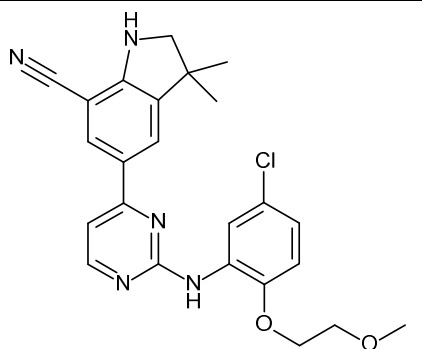
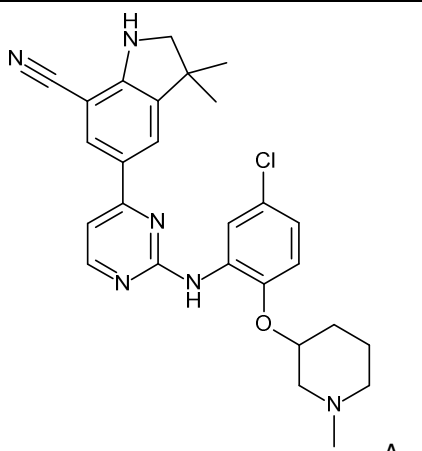


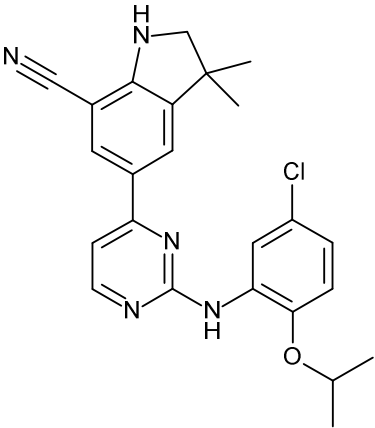
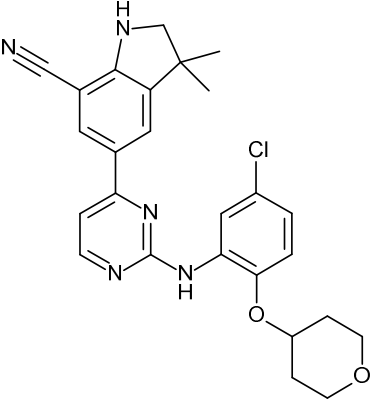
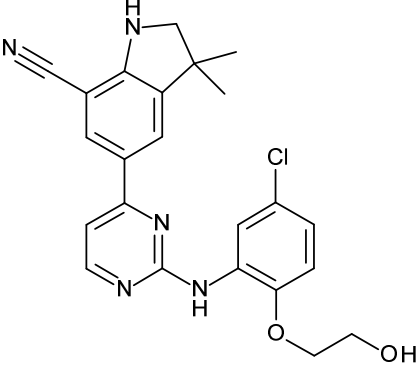
- 5 Se añadió HCl (3 M en H₂O) (1.72 mL, 5.16 mmol) a una disolución de intermedio 281 (304.00 mg, 0.52 mmol) en EtOAc (19.3 mL) y se agitó la mezcla de reacción 2 h a ta. Se comprobó la reacción mediante CL/EM después de 2 h pero no se observó conversión. Además, se calentó la reacción a 45 °C durante la noche. Con el fin de acelerar la conversión, se elevó la temperatura hasta 65°C durante un día más. Después de la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla resultante hasta ta, se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM.
- 10 Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (183 mg, aceite amarillo) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: NH₄OH/MeOH/DCM, gradiente de desde el 0% de NH₄OH, el 0% de MeOH, el 100% de DCM hasta el 1.5% de NH₄OH, el 15% de MeOH, el 85% de DCM). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto. Se purificó el residuo (103 mg, aceite amarillo) HPLC semipreparativa de fase inversa (fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 µm 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de desde el 40% de NH₄HCO₃ al 0.5%, el 60% de MeOH al 0% de NH₄HCO₃ al 0.5%, el 100%
- 15

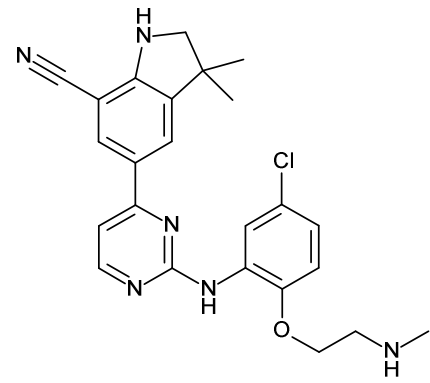
de MeOH). Se concentraron las fracciones que contenían el producto para dar un aceite incoloro. Se precipitó el residuo (60 mg) con Et₂O para dar 54 mg de compuesto 78 (21% de rendimiento, polvo blanco). P. F. = 192 °C (K).

Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para la preparación de compuesto 80, partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

5

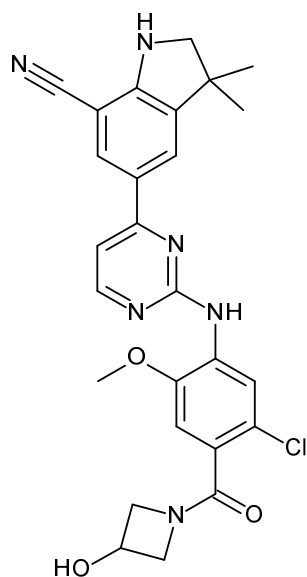
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 99	 <p>A partir del intermedio 337</p>	63 <i>polvo blanco</i> Procedimiento con MeOH como disolvente	36
Compuesto 100	 <p>A partir del intermedio 338</p>	18 <i>polvo blanco</i> Procedimiento con MeOH como disolvente	11
Compuesto 101	 <p>partir del intermedio 339 A</p>	40 <i>polvo blanco</i> Procedimiento con MeOH como disolvente	26

Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 102	 <p>A partir del intermedio 342</p>	<p>80</p> <p>(100% de pureza basándose en CL/EM)</p> <p>Procedimiento con EtOAc como disolvente</p> <p><i>polvo blanco</i></p> <p>22</p> <p>Procedimiento con MeOH como disolvente</p> <p>(100% de pureza basándose en CL/EM)</p> <p><i>polvo blanco</i></p>	<p>23</p> <p>44</p>
Compuesto 103	 <p>A partir del intermedio 345</p>	<p>83</p> <p><i>polvo amarillo</i></p>	<p>20</p>
Compuesto 107	 <p>A partir del intermedio 353</p>	<p>15</p> <p><i>polvo blanco</i></p> <p>Procedimiento con MeOH como disolvente</p>	<p>26</p>

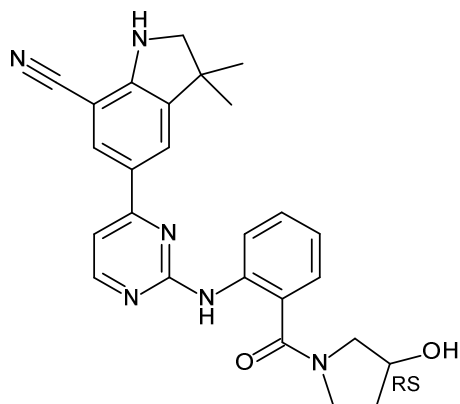
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 109	 <p>A partir del intermedio 356</p>	48 <i>polvo amarillo</i> Procedimiento con MeOH como disolvente	63

Ejemplo B9

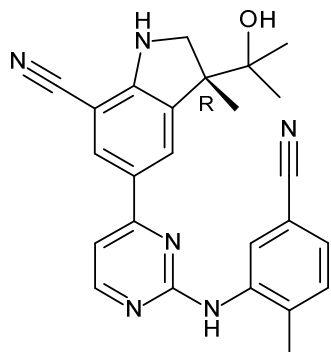
Preparación de compuesto 110:



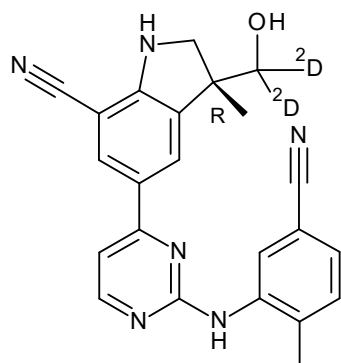
- 5 Se agitó una mezcla de intermedio 357 (160.00 mg, 0.26 mmol) en HCl/dioxano (4 M) a ta durante 3 h. Se evaporó la mezcla a vacío y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30, 5µm, fase móvil: agua (hidróxido de amoníaco al 0.05 % v/v)/CH₃CN, gradiente de desde el 33% hasta el 63% de CH₃CN en 10 min, luego el 100% de CH₃CN en 3 min con una velocidad de flujo de 25 mL/min). Se recogieron las fracciones deseadas, y se concentró el disolvente a vacío para dar 38 mg de compuesto 110 (28% de rendimiento).
- 10

Ejemplo B10Preparación de compuesto 111:

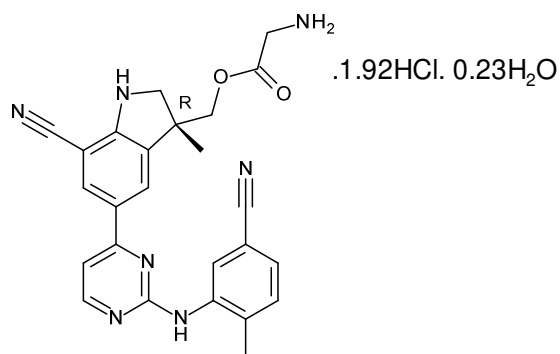
- 5 Se añadió TBAF (1 M en THF) (0.59 mL, 0.59 mmol) a una disolución de intermedio 362 (168.00 mg, 0.29 mmol) en Me-THF (5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en CH₃CN/DiPE y se filtró el precipitado y se secó para dar 102 mg de compuesto 111 (76% de rendimiento). P.F. = 219°C (K).

Ejemplo B1110 Preparación de compuesto 135:

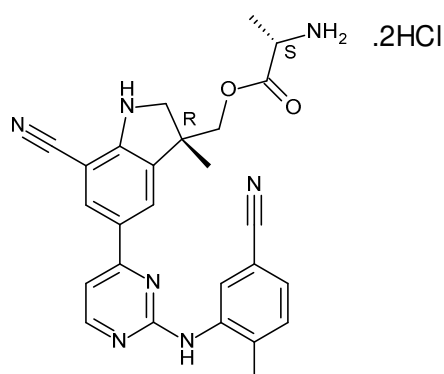
- 15 Se añadió gota a gota TFA (0.88 mL, 11.50 mmol) a una disolución de intermedio 383 (178.00 mg, 0.34 mmol) en DCM (estabilizado con amileno) 6 mL) a 5 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a esta temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 97:3 hasta 95:5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo (98 mg) mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante SFC aquiral (fase estacionaria: 2-etilpiridina 6 µm 150 x 21.2 mm, fase móvil: 75% de CO₂, MeOH al 25% (iPrNH₂ al 0.3%)). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente.
- 20 Se cristalizó el residuo (52 mg) en Et₂O, se filtró y se secó para dar 25 mg de compuesto 135 (17% de rendimiento).

Preparación de compuesto 136:

Se añadió gota a gota TFA (0.77 mL, 10.02 mmol) a una disolución de intermedio 384 (147.00 mg, 0.29 mmol) en DCM (estabilizado con amileno) 5 mL) a 5 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a esta temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 97:3 hasta 95:5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo (44 mg) mediante fase inversa (fase estacionaria: YMC-actus Triart-C18, 10 μm, 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de desde el 60% de NH₄HCO₃ al 0.2%, el 40% de MeOH hasta el 0% de NH₄HCO₃ al 0.2%, el 100% de MeOH). Se captó la mezcla mediante CH₃CN, se filtró y se secó para dar 24 mg de compuesto 136 (20% de rendimiento).

Ejemplo B12Preparación de compuesto 137:

Se añadió HCl (4 M en dioxano) (8 mL; 32.24 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de intermedio 385 (3.57 g; 6.45 mmol) en ACN (95 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se sonicó la suspensión durante 15 min y, entonces, se filtró el precipitado, se lavó con ACN y se secó a 50°C a vacío produciendo 2.92 g (86%) de compuesto 137, P.F.: 290°C (DSC).

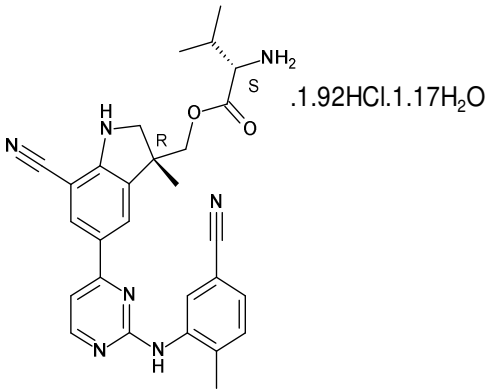
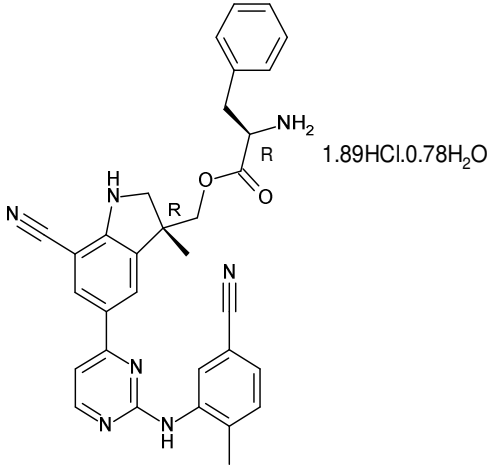
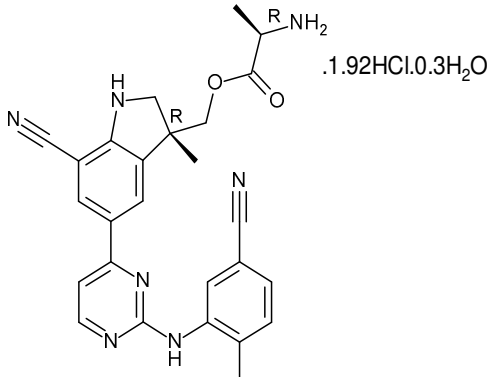
Preparación de compuesto 138:

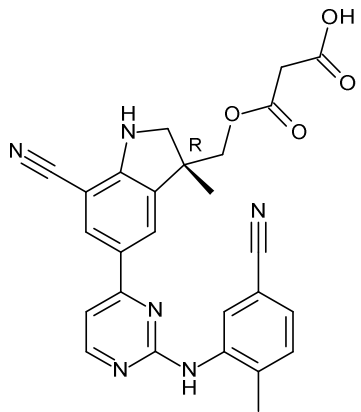
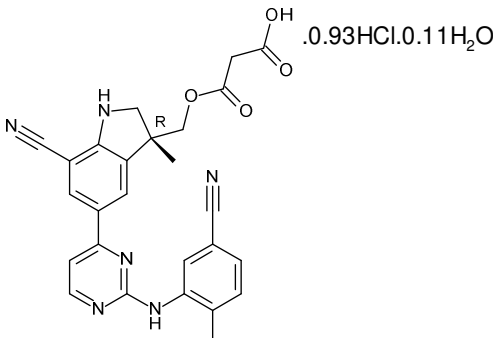
20

ES 2 775 449 T3

Se añadió HCl (4 M en dioxano) (35.2 mL; 140.93 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de intermedio 386 (16 g; 28.19 mmol) en ACN (400 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Entonces, se sonicó la suspensión durante 30 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó con ACN y se secó produciendo 14.21g (93%) de compuesto 138.

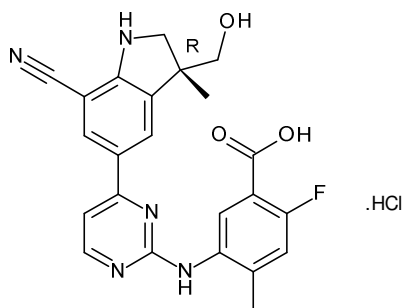
- 5 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para la preparación compuestos 137 y 138, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número intermedio del	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 139	 <p>A partir del intermedio 387</p>	230	54
Compuesto 140	 <p>A partir del intermedio 388</p>	563	72
Compuesto 141	 <p>A partir del intermedio 389</p>	241	88

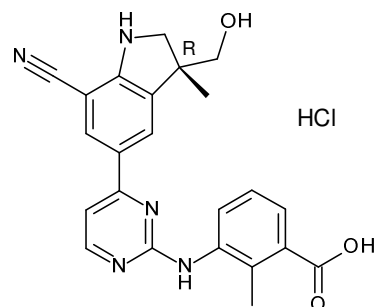
Número del intermedio	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 142a	 <p>A partir del intermedio 390</p>	80	24
Compuesto 142b	 <p>A partir del intermedio 390</p>	200	47

Ejemplo B13

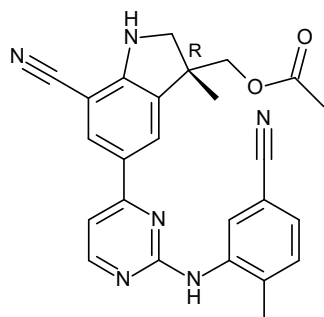
Preparación de compuesto 182:



- 5 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (213 mg; 5.074 mmol) en agua (5 mL) a una disolución de intermedio 483 (570 mg; 1.015 mmol) en THF (25 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se añadió de nuevo una disolución de hidróxido de litio (213 mg; 5.074 mmol) en agua (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas más. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 4 horas. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl acuoso 3 N, se diluyó con ACN y se concentró. Se cristalizó el residuo en agua. Se filtró el precipitado
- 10 y se secó para dar 402 mg (84%) de compuesto 182.

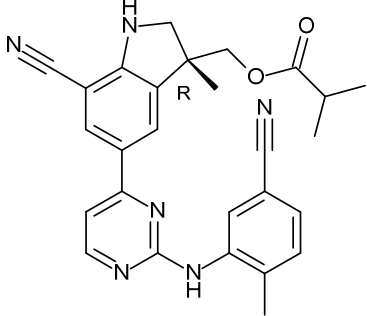
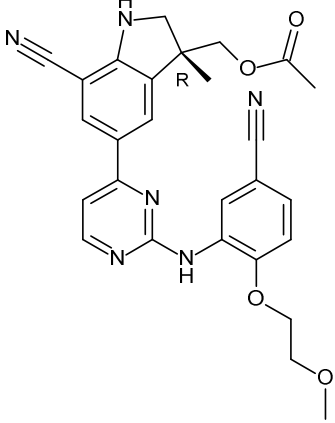
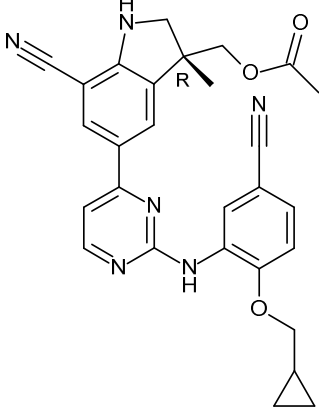
Preparación de compuesto 202:

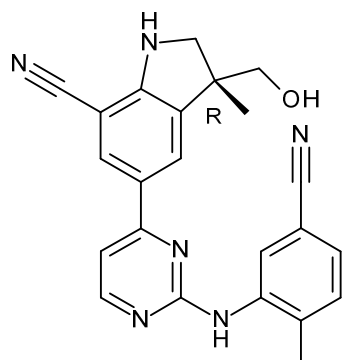
Se preparó el compuesto 202 siguiendo un método análogo al usado para la preparación de compuesto 182 partiendo del intermedio 522 (491 mg; 84%).

5 C. Conversión de los compuestos finales**Ejemplo C1**Preparación de compuesto 125:

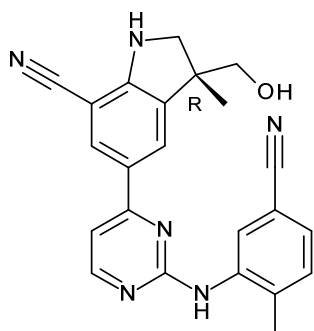
- 10 Se añadió DIPEA (2.16 mL, 12.51 mmol) gota a gota a 5 °C a una mezcla de compuesto 1 (992.00 mg, 2.50 mmol), ácido acético (0.28 mL, 5.00 mmol) y HATU (3.80 g, 10.01 mmol) en una mezcla de THF (4.07 mL) y DMF (3.88 mL). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Entonces, se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (2 g, aceite amarillo) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 120 g, fase móvil: DCM/MeOH, gradiente de desde 100:0 hasta 98:2). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron hasta
- 15 sequedad para dar 566 mg de un primer lote de compuesto 125 (58% de pureza basándose en CL/EM, aceite amarillo). Se recogieron las otras fracciones y se evaporaron hasta sequedad para dar un segundo lote de compuesto 125 (800 mg, aceite amarillo). Se purificó de nuevo este lote mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, fase móvil: DCM, 100%). Se juntaron las fracciones que contenían los productos y se evaporaron. Se captó el residuo (563 mg, polvo amarillo) con CH₃CN para proporcionar 393 mg de compuesto 125 (36% de
- 20 rendimiento, polvo amarillo). P.F = 213 °C (K).

Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al notificado para el compuesto 125, partiendo de los materiales de partida respectivos. Las desviaciones menores más relevantes para método de referencia se indican como información adicional en la columna 'masa (mg)'.

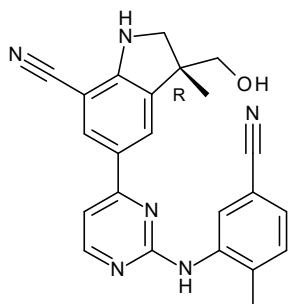
Número de compuesto	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)
Compuesto 126	 <p>A partir del compuesto 1</p>	30 <i>polvo blanco</i>	6
Compuesto 127	 <p>A partir del compuesto 66</p>	55 <i>polvo blanco</i>	18
Compuesto 128	 <p>A partir del compuesto 13</p>	40 <i>polvo blanco</i>	32

Ejemplo C2Preparación de compuesto 129:0.98 HCl 0.17 H₂O

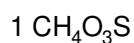
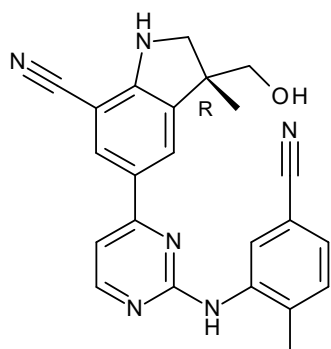
- 5 Se añadió HCl (4 M en dioxano) (126.00 μ L, 0.50 mmol) gota a gota a 5 °C a una suspensión de compuesto 1 (200.00 mg, 0.50 mmol) en CH₃CN (20 mL). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta ta y se agitó durante la noche. Se filtró el precipitado, se lavó con CH₃CN y se secó a 50 °C a vacío a lo largo de todo el fin de semana para dar 204 mg de compuesto 129 (93% de rendimiento). P.F. = 190 °C (K).

Ejemplo C3Preparación de compuesto 130:1 H₂SO₄ 0.9 H₂O

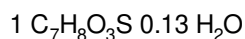
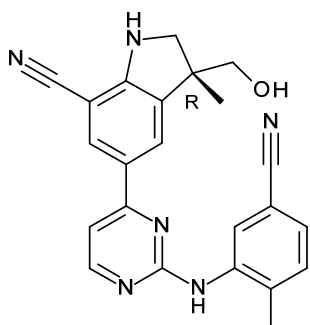
- 10 Se añadió H₂SO₄ acuoso (3 M) (168.00 μ L, 0.50 mmol) gota a gota a 5 °C a una suspensión de compuesto 1 (200.00 mg, 0.50 mmol) en CH₃CN (20 mL). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta ta y se agitó durante la noche. Se filtró el precipitado, se lavó con CH₃CN y se secó a 50 °C a vacío a lo largo de todo el fin de semana para dar 214 mg de compuesto 130 (83% de rendimiento). P.F. = 264 °C (K).

Ejemplo C4Preparación de compuesto 131:2 H₃PO₄ 0.6 H₂O

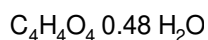
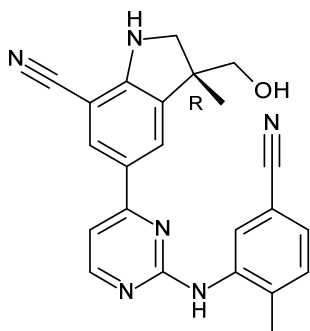
- 20 Se añadió ácido fosfórico (3 M) (168.00 μ L, 0.50 mmol) gota a gota a 5 °C a una suspensión de compuesto 1 (200.00 mg, 0.50 mmol) en CH₃CN (20 mL). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta ta y se agitó durante la noche. Se filtró el precipitado, se lavó con CH₃CN y se secó a 50 °C a vacío a lo largo de todo el fin de semana para dar 228 mg de compuesto 131 (75% de rendimiento). P.F. = 174 °C (K).

Ejemplo C5Preparación de compuesto 132:

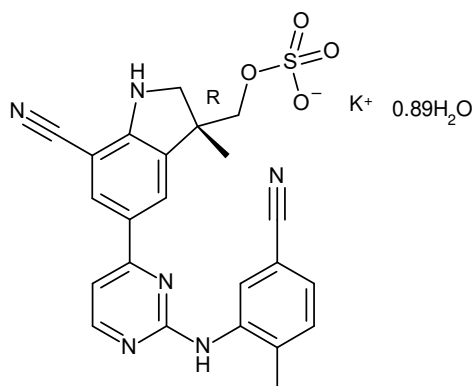
- 5 Se añadió ácido metanosulfónico (33.00 µL, 0.50 mmol) gota a gota a una suspensión de compuesto 1 (200.00 mg, 0.50 mmol) en CH₃CN (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó a 50 °C a vacío para dar 115 mg de compuesto 132 (46% de rendimiento). P.F. = 234 °C (K).

Ejemplo C6Preparación de compuesto 133:

- 10 Se añadió una disolución de ácido p-toluensulfónico, monohidratado (96.00 mg, 0.50 mmol) en agua (0.5 mL) gota a gota a una suspensión de compuesto 1 (200.00 mg, 0.50 mmol) en CH₃CN (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó a 50 °C a vacío para dar 229 mg de compuesto 133 (79% de rendimiento). P.F. = 262°C (K).

Ejemplo C715 Preparación de compuesto 134:

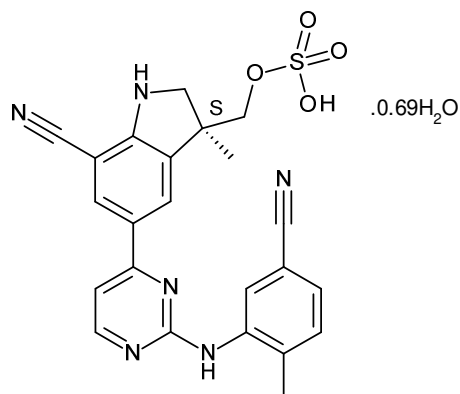
- 20 Se añadió una disolución de ácido maleico (58.56 mg, 0.50 mmol) en CH₃CN (0.50 mL) y agua (0.50 mL) gota a gota a una suspensión de compuesto 1 (200.00 mg, 0.50 mmol) en CH₃CN (20 mL). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta ta y se agitó durante la noche. Se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó a 50 °C a vacío para dar 169 mg de compuesto 134 (65% de rendimiento). P.F. = 190°C (K).

Ejemplo C8Preparación de compuesto 143:

5 Se añadió compuesto 1 (200 mg; 0.504 mmol) a una suspensión de trióxido de sulfuro de piridina (48-50%) (163 mg; 0.504 mmol) en THF (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución de hidróxido de potasio (28 mg; 0.504 mmol) en agua (0.5 mL) y se enfrió la disolución resultante hasta 5°C antes de añadirse acetona. El producto precipitó en reposo. Entonces, se filtró y se lavó con acetona produciendo 250 mg de fracción A (>100%).

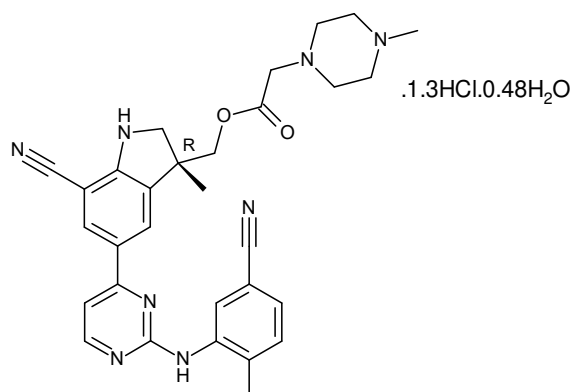
10 Se captó la fracción A con tolueno, luego EtOH y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se captó el precipitado con ACN, se filtró y se secó produciendo 233 mg de fracción B (97%).

Se suspendió la fracción B en agua y se agitó durante 15 minutos, luego se filtró y se secó produciendo 159 mg (59%) de compuesto 143, P.F.: >270°C (Kofler).

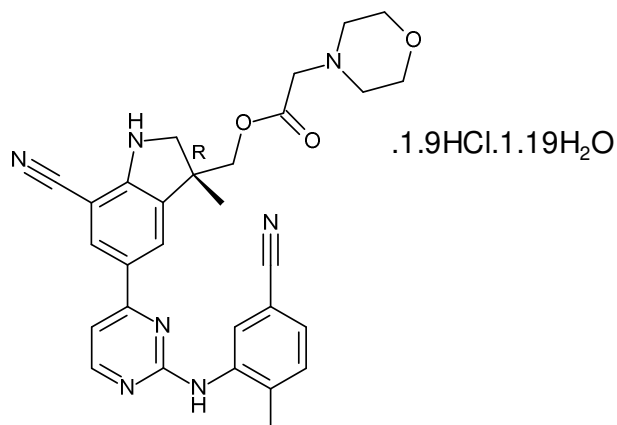
Preparación de compuesto 144:

15 Se añadió compuesto 65 (200 mg; 0.504 mmol) a una suspensión de trióxido de sulfuro de piridina (164 mg; 0.504 mmol) en THF (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución de hidróxido de potasio (28 mg; 0.504 mmol) en agua (0.5 mL) y se enfrió la disolución hasta 5°C antes de añadirse acetona. El producto precipitó en reposo. Entonces, se filtró y se lavó con acetona produciendo 249 mg de fracción A (>100%).

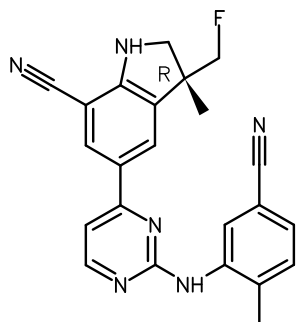
20 Entonces se lavó la fracción A con agua y se secó produciendo 127 mg (51%) de compuesto 144.

Ejemplo C9:Preparación de compuesto 145:

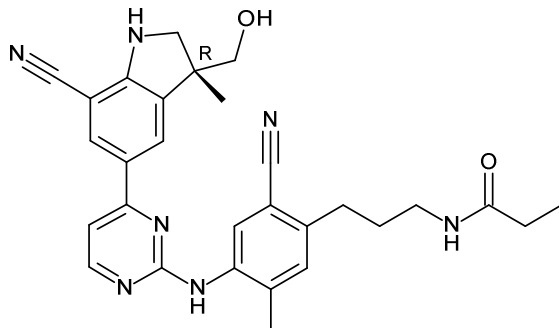
- 5 Se agitó una mezcla de compuesto 1 (250 mg; 0.63 mmol), ácido 4-metil-1-piperazinacético (249 mg; 1.58 mmol), HATU (599 mg; 1.58 mmol), DIPEA (543 μ L; 3.15 mmol) y DMAP (4 mg; 0.034 mmol) en DMF (7.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la disolución sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H₂O, luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; fase móvil: El 0.2% de NH₄OH, el 2% de MeOH, el 98% de DCM al 0.5% de NH₄OH, el 5% de MeOH, el 95% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad produciendo 395 mg de una fracción intermedia que se disolvió en ACN (15 mL). Se enfrió la disolución hasta 5°C y se añadió HCl (en dioxano 4 M) (473 μ L; 1.89 mmol). Se agitó la suspensión durante 3 horas y se filtró el precipitado y se secó produciendo 203 mg (54%) de compuesto 145, P.F.: goma a 216°C (Kofler).
- 10

Preparación de compuesto 146:

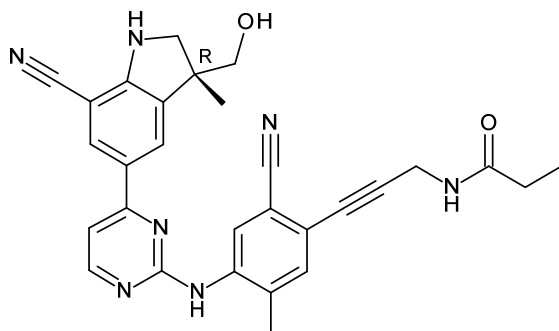
- 15 Se preparó el compuesto 146 siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de compuesto 145 partiendo de compuesto 1 y ácido 4-metil-1-morfolinacético. Se obtuvieron 86 mg (22%) de compuesto 146, goma a 186°C (Kofler).

Ejemplo C10Preparación de compuesto 164:

5 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0.247 mL; 2.02 mmol) a una disolución de compuesto 1 (200 mg; 0.504 mmol) en THF (7 mL) a -78°C. Después de 2 horas, se añadió de nuevo trifluoruro de dietilaminoazufre (0.247 mL; 2.02 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 20 horas. Se vertió la mezcla en hielo. Se separó por filtración el precipitado obtenido. Se basificó la fase madre mediante carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (50 g, 15-40 μm, depósito sólido, eluyente: DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo resultante (0.05 g) mediante SFC aquiral (fase estacionaria: dietilaminopropilo 5 μm 150x21.2 mm, fase móvil: 85% de CO₂, 15% de MeOH). Se mezclaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.02 g (10%) de compuesto 164. P.F.=194°C (Kofler).

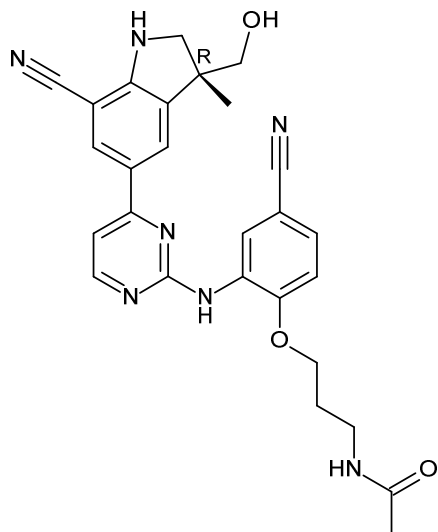
Ejemplo C1115 Preparación de compuesto 172:

20 Se agitó una mezcla de compuesto 170 (39 mg; 0.086 mmol), ácido propanoico (0.095 mL; 0.0946 mmol), HATU (36 mg; 0.0946 mmol) y DIPEA (0.0445 mL; 0.258 mmol) en DCM (0.8 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la disolución sobre agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 4 g; fase móvil: DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 20 mg (46%) de compuesto 172. PF = 193°C (Kofler).

Preparación de compuesto 176:

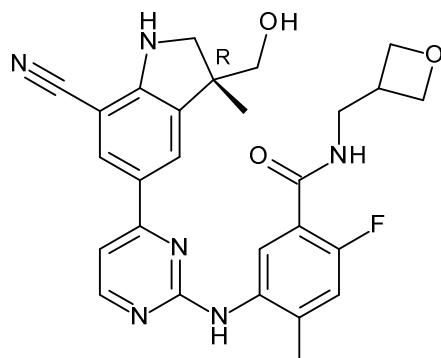
Se sintetizó el compuesto 176 usando un método análogo al usado para la preparación de compuesto 172 anteriormente, partiendo de compuesto 171 (21 mg; 20%).

Preparación de compuesto 181:

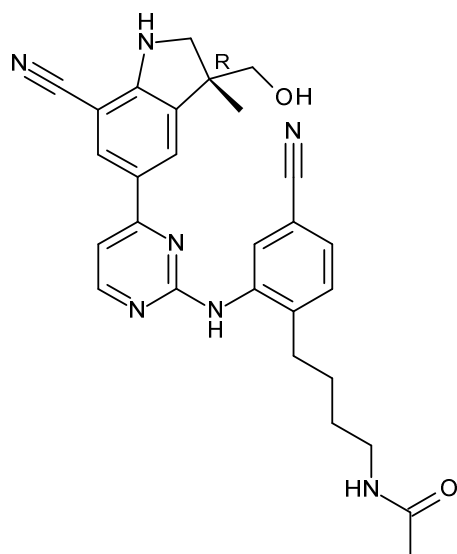


- 5 Se sintetizó el compuesto 181 usando un método análogo al usado para la preparación de compuesto 172 , partiendo de compuesto 180 (4 mg; 18%).

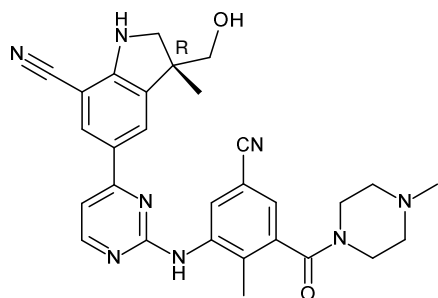
Preparación de compuesto 183:



- 10 Se sintetizó el compuesto 183 usando un método análogo (disolvente: DCM/THF/DMF: 50/50/5) al usado para la preparación de compuesto 172, partiendo de compuesto 182 (280 mg; 65%; PF = 209°C; DSC).

Preparación de compuesto 185:

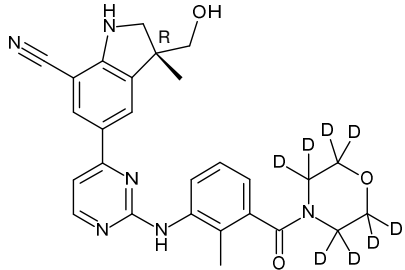
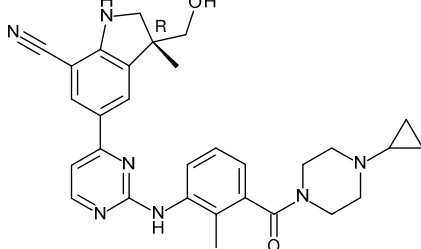
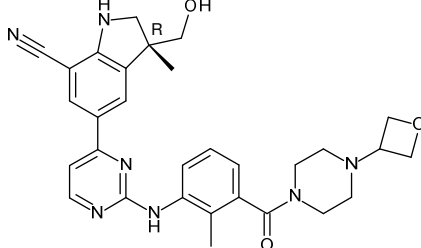
Se sintetizó el compuesto 184 usando un método análogo (disolvente: DCM/THF) al usado para la preparación de compuesto 172, partiendo de compuesto 184 (35 mg; 45%; PF = goma a 156°C; Kofler).

5 Preparación de compuesto 203:

10 Se agitó una mezcla de compuesto 201 (260 mg; 0.38 mmol), 1-metilpiperazina (63 μ L; 0.57 mmol), HATU (159 mg; 0.42 mmol) y DIEA (265 μ L; 1.52 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se filtró la fase orgánica a través de chromabond® y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (180 mg) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 10 g; fase móvil: gradiente de desde el 0.3% de NH_4OH , el 3% de MeOH, el 97% de DCM hasta el 1.5% de NH_4OH , el 15% de MeOH, el 85% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad. Se captó el residuo con ACN y se filtró el precipitado y se secó produciendo 72 mg (36%) de compuesto 203. P.F.: 294°C (DSC).

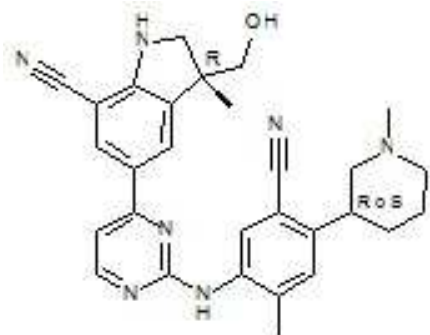
15 Se prepararon los compuestos en la tabla a continuación usando un método análogo al descrito para la preparación de compuesto 203, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número de compuesto	Estructura	Cantidad	Rendimiento
Compuesto 204	<p>A partir del compuesto 201 e intermedio 524</p>	78 mg	40%

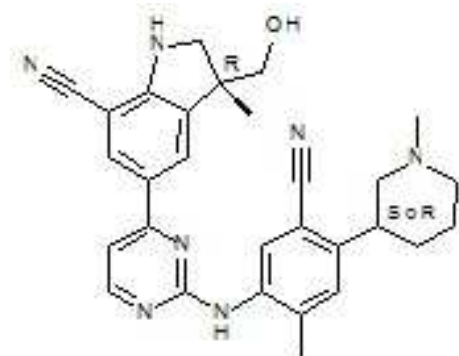
<p>Compuesto 205</p>	 <p>A partir del compuesto 202 y morfolina-d8</p>	<p>331 mg</p>	<p>38%</p>
<p>Compuesto 206</p>	 <p>A partir del compuesto 202 y 1-ciclopropilpiperazina</p>	<p>205 mg</p>	<p>71%</p>
<p>Compuesto 207</p>	 <p>P.F.: 268°C (DSC)</p> <p>A partir del compuesto 202 y 1-(oxetan-3-il)piperazina</p>	<p>200 mg</p>	<p>67%</p>

Ejemplo C12

preparación de compuesto 178



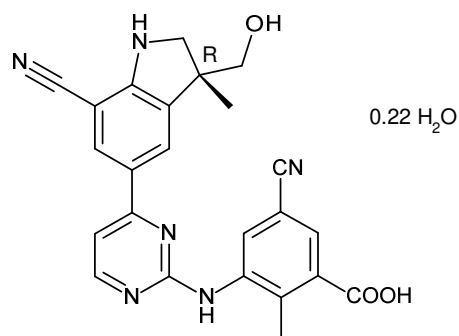
y compuesto 179



- 5 Se obtuvieron el compuesto 178 y compuesto 179 a partir de una purificación por SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC 5 μ m 250x20mm, fase móvil: El 50% de CO₂, el 50% de EtOH (iPrNH₂ al 0.3%). Se mezclaron las fracciones que contenían los productos y se evaporó el disolvente para proporcionar respectivamente 47 mg de compuesto 178 y 43 mg de compuesto 179.

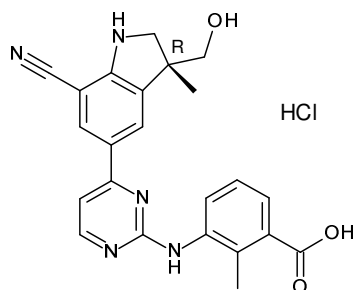
Ejemplo C13

Preparación de compuesto 201:



- 10 Se añadió una disolución de LiOH.H₂O (77 mg; 1.83 mmol) en agua destilada (2 mL) a una disolución de compuesto 8 (166 mg; 0.365 mmol) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl acuoso 6 N, se diluyó con ACN y se concentró. Se cristalizó el residuo en agua/ACN. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó produciendo 118 mg (72%) de compuesto 201. P.F.: 220°C (goma, Kofler).

Preparación de compuesto 202:



- 15 Se preparó el compuesto 202 siguiendo un método análogo al usado para la preparación de compuesto 501 partiendo del intermedio 522 (491 mg; 84%).

Parte analítica

CLE; (cromatografía de líquidos/espectrometría de masas)

- 20 Se realizó la medición de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando una bomba de CL, una red de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos. Si es necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de métodos a continuación).

Se llevó el flujo de la columna a un espectrómetro de masas (EM), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

5

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

10

En lo sucesivo en el presente documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido en puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector por red de diodos.

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

15

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo	Tiempo de ejecución
					Columna T	
Método 1	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: El 95% de CH ₃ COONH ₄ mM / el 5% de CH ₃ CN, CH ₃ CN	de 7 de B:	del 84.2% de A durante 0.49 min, al 10.5% de A en 2.18 min, mantenido durante 1.94 min, de nuevo al 84.2% A en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min.	0.343 40 6.2
Método 2	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: El 95% de CH ₃ COONH ₄ mM / el 5% de CH ₃ CN, CH ₃ CN	de 7 de B:	Desde el 84.2% de A hasta el 10.5% de A en 2.18 min, mantenido durante 1.94 min, de nuevo hasta el 84.2% de A en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min.	0.343 40 6.1
Método 3	Agilent 1200 equip. con MSD 6110	Agilent TC-C18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: H ₂ O (TFA al 0.1%), B: CH ₃ CN (TFA a 0.05%)		El 90% de A mantenido durante 0.80 min, luego desde el 90% de A hasta el 20% de A en 3.7 min, mantenido durante 3.00 min, de nuevo hasta el 90% de A en 2.00 min.	0.8 50 10
Método 4	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y QDa	BEH®-C18 (1.7 µm, 2.1 x 1000 mm)	A: El 95% de CH ₃ COONH ₄ mM / el 5% de CH ₃ CN, CH ₃ CN	de 7 de B:	Del 95% de A al 5% A en 1.7 min, mantenido durante 1.6 min, de nuevo hasta el 95% de A en 1.2 min, mantenido durante 0.5 min.	10.5 40 3.3
Método 5	Agilent 1200 equip. con MSD 6110	XBridge Shield RP18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: H ₂ O (NH ₃ .H ₂ O al 0.05%), B: CH ₃ CN		El 100% de A mantenido durante 1.00 min, luego desde el 100% de A hasta el 40% de A en 4.00 min, luego desde el 40% de A hasta el 5% de A en 2.50 min, de	0.8 10

ES 2 775 449 T3

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo	Tiempo de ejecución
					Columna T	
				nuevo hasta el 100% de A en 2.00 min.	40	
Método 6	Waters: Sistema Micromass ZQ2000 – Waters Acquity equipado con detector PDA	Acquity HST C 18 (1.8 μM, 2.1 x 100 mm)	A: El 95% de agua (con CH ₃ COOH al 0.1%), B: CH ₃ CN	El 95% de A mantenido 0.4 min, luego desde el 95% de A hasta el 5% de A 5.2 min, mantenido durante 0.8 min.	0.4 40	6.4
Método 7	Agilent 1100	Columna ACE C18 (3 μM, 3.0 x 50 mm)	A: El 95% de agua (con TFA al 0.05%), B: CH ₃ CN	Del 95% de A al 0% de A 5.2 min	2.2 50	6.4
Método 8	Agilent 1200 equip. con MSD 6110	Phenomenex Luna-C18, 50x2 mm, 5 μm	A : H ₂ O (TFA al 0.1%), B: CH ₃ CN (0.05% TFA)	El 100% de A mantenido durante 1 mn luego del 100% de A al 40% de A en 4 mn luego del 40% de A al 15% de A en 2.5 mn luego de nuevo hasta el 100% de A en 2 mn mantenido durante 0.5 min.	0.8 50	10
Método 9	Agilent 1200 equip. con MSD 6110	Phenomenex Luna-C18, 50x2 mm, 5 μm	A :H ₂ O (TFA al 0.1%) , B:CH ₃ CN (TFA al 0.05%)	El 90% de A mantenido durante 0.8 mn luego del 90% de A al 20% de A en 3.7 mn, mantenido durante 2 mn, de nuevo hasta el 90% de A en 2 mn, mantenido durante 0.5 min.	0.8 50	10
Método 10	Agilent 1290 Infinity DAD CL/EM G6110A	Phenomenex Kinetex C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μm)	A: 0.1% de HCOOH en H ₂ O B: CH ₃ CN	Desde el 90% de A hasta el 10% de A en 1.5 min, mantenido durante 0.4 min, hasta el 90% de A en 0.1 min.	1.5 60	2.0
Método 11	Agilent 1100 serie DAD CL/EM G1956A	YMC ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3.0 μm)	A: 0.1% de HCOOH en H ₂ O B: CH ₃ CN	Desde el 95% de A hasta el 5% de A en 4.8 min, mantenido durante 1.0 min, hasta el 90% de A en 0.2 min.	2.6 35	6.0
Método 12	Agilent 1290 Infinity DAD TOF-CL/EM G6224A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 μm)	A: 0.1% de HCOOH en H ₂ O B: CH ₃ CN	Desde el 95% de A hasta el 5% de A en 4.8 min, mantenido durante 1.0 min, hasta el 95% de A en 0.2 min.	2.6 35	6.0

Puntos de fusión

ES 2 775 449 T3

Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (PF) con un DSC1 (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 350°C. Los valores son los valores máximos. Indicado en la tabla como DSC.

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

Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con un aparato de punto de fusión automático WRS-2A (indicado con WRS-2A en la tabla analítica). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 5°C por minuto, comenzando desde temperatura ambiente hasta un valor máximo de 320°C.

- 10 Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con un aparato Mettler Toledo MP50 (indicado con MP50 en la tabla analítica). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10°C por minuto, comenzando desde 50°C (tiempo de espera 10 segundos) hasta un valor máximo de 300°C.

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

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
1	222	DSC	2.71	397	1
2	-	-	2.82	504	1
3	-	-	2.95	506	1
4	193	DSC	2.23	429	1
5	115 (goma)	K	2.17	508	1
6	148 (goma)	K	2.49	504	1
7	215	DSC	3.01	424	1
8	184	K	2.44	443	1
9	120 (goma)	K	3.17	541	1
10	215	K	3.01	439	1
11	215	DSC	2.74	415	1
12	159	K	2.64	471	1
13	194	K	3.13	453	1
14	162	K	2.76	483	1
15	110 (goma)	K	1.32	439	4
16	162 (goma)	K	3.10	441	1
17	148	K	2.44	450	1
18	263	DSC	2.41	492	1
19	284	DSC	3.21	537	1
20	-	-	2.25	482	1
21	-	-	3.74	515	6

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
22	-	-	3.16	548	6
23	>260	K	2.67	520	6
24	-	-	3.93	452	6
25	-	-	3.26	505	6
26	195	DSC	2.72	396	6
27	289	DSC	3.04	405	6
28	-	-	3.15	534	6
29	210	DSC	3.35	426	1
30	224	DSC	3.14	456	1
31	295	DSC	2.79	413	1
32	274	DSC	2.97	417	1
33	239	DSC	3.13	422	1
34	184	K	3.06	466	1
35	192	K (goma)	3.40	531	1
36	263	K	2.99	510	1
37	221	K	2.88	525	1
38	190	K	2.54	486	2
39	173	K (goma)	2.73	505	2
40	236	K	2.41	452	2
41	>260	K	2.40	503	1
42	183	K	3.49	506	1
43	237	K	2.43	539	1
44	168	K	2.39	465	1
45	169	K	3.06	466	1

ES 2 775 449 T3

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
47	>250	K	3.28	440	1
48	>250	K	3.28	440	1
49	172	K	3.29	460	1
50	190	K	2.65	566	1
51	200	K	3.29	484	1
52	217	K	3.34	476	1
53	245	K	2.51	477	1
54	154	K	2.69	477	1
55	135	K (goma)	2.72	560	1
56	170	K	2.70	463	1
57	188	K	3.06	466	1
58	183	K	2.38	532	1
59	267	DSC	3.12	507	1
60	132	K (goma)	2.38	513	1
61	-	-	2.70	516	1
62	228	DSC	2.29	434	1
63	262	K	2.37	463	1
64	160	DSC	2.18	464	1
65	218	K	2.45	397	2
66	165	K	2.74	457	1
67	188	DSC	2.19	508	1
68	-	-	2.19	546	1
69	157	DSC	2.87	450	1
70	237	DSC	2.97	451	1
71	210	DSC	2.97	423	1
72	189	DSC	3.20	464	1
73	201	DSC	2.55	466	1
74	124	K	2.86	455	1
75	228	K	2.75	481	1
76	-	-	3.37	484	2
77	-	-	2.85	484	2
78	-	-	4.15	483	6

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
79	-	-	5.55	491	6
80	192	K	3.81	489	6
81	-	-	3.67	518	6
82	-	-	4.68	507	6
83	-	-	3.69	532	6
84	-	-	4.82	436	6
85	-	-	5.10	484	6
87	-	-	3.71	532	6
88	-	-	5.83	450	6
89	-	-	3.72	548	6
90	-	-	5.47	454	6
91	-	-	3.46	502	6
92	-	-	5.91	519	6
93	-	-	3.77	532	6
94	-	-	3.62	527	6
95	-	-	3.50	548	6
96	-	-	4.97	468	6
97	-	-	4.59	491	6
98	-	-	3.77	530	6
99	120	K (goma)	4.15	515	1
100	171	K	3.61	450	1
101	104	K (goma)	3.76	489	1
102	112	K (goma)	4.01	434	1
103	126	K (goma)	3.66	476	1
104	176	K	3.12	420	2
105	>250	K	3.20	505	1
106	208	K	3.56	464	1
107	176	K	3.22	436	1
108	>260	K	2.97	533	1
109	152	K	2.93	449	1
110	-	-	4.95	505	5
111	219	K	2.65	455	1

ES 2 775 449 T3

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
112	>260	K	2.77	507	1
113	178	K	2.62	558	1
114	206	K (goma)	2.54	558	1
115	-	-	5.04	533	5
116	-	-	5.10	533	5
117	-	-	5.01	545	5
118	-	-	5.65	539	5
119	-	-	5.07	547	5
120	-	-	5.19	545	5
121	193	K	5.03	543	5
122	-	-	3.22	544	3
123	287	K	3.62	545	3
124	-	-	5.07	534	5
125	213	K	2.98	439	1
126	200	K	3.25	467	1
127	158	K	3.01	499	1
128	156	K (goma)	3.37	495	1
129	190	K	2.70	397	1
130	264	K	2.71	397	1
131	174	K	2.71	397	1
132	234	K	2.70	397	1
133	262	K	2.71	397	1
134	190	K	2.71	397	1
135	166	K (goma)	2.91	425	1
136	219	K	2.76	397	1
137	290	DSC	2.60	454	1
138	-	-	2.67	468	1
139	202	K (goma)	2.90	496	1
140	180	K (goma)	3.01	544	1
141	212	K (goma)	2.57	468	2
142a	138	DSC	2.11	483	1
142b	214	DSC	2.18	483	1

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
143	>270	K	2.18	477	1
144	-	-	2.17	477	1
145	216 (goma)	K	2.61	573	1
146	186 (goma)	K	2.85	524	1
147	-	-	1.32	415	7
148	231	DSC	2.43	422	1
149	-	-	3.27	444	9
150	-	-	3.67	404	8
151	122	-	2.75	430	9
152	229	DSC	2.43	420	1
153	144 (goma)	K	2.38	413	1
154	250	WRS-2A	3.02	446	9
155	218	DSC	2.38	447	1
156	206	DSC	2.58	489	2
157	235	DSC	2.5	489	2
158	-	-	2.16	512	1
159	140 (goma)	K	2.23	528	1
160	206	K	2.43	443	1
161	245	DSC	2.28	498	1
162	143	DSC	2.63	473	1
163	150	K	2.04	498	1
164	194	K	2.95	399	2
165	224	DSC	2.41	451	1
166	116	DSC	2.15	516	1
167	239	DSC	2.15	516	1
168	246	DSC	2.42	503	1
169	256	DSC	2.41	503	1
170	207	K	2.11	454	1
171	249	K	2.19	450	2

ES 2 775 449 T3

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
172	193	K	2.49	510	1
173	183	DSC	2.57	510	1
174	211	DSC	2.66	498	1
175	226	K	2.24	494	1
176	-	-	2.56	506	1
177	222	DSC	2.38	494	1
178	230	K	2.27	494	2
179	188 (goma)	K	2.26	494	2
180	194 (goma)	K	2.16	456	1
181	-	-	2.44	498	1
182	-	-	0.82	434	4
183	209	DSC	2.33	503	1
184	134 (goma)	K	2.15	454	1
185	156 (goma)	K	2.41	496	1
186	172	DSC	2.44	472	2
187	240	DSC	2.37	503	1
188	190	K	2.56	477	1
189	239	K	2.43	452	1
190	128	K	2.63	452	1
191	122	WRS-2A	2.42	438	9
192	250	WRS-2A	2.47	469	9
193	188 (goma)	K	2.32	427	1
194	193	DSC	2.88	524	2
195	210	K	2.70	484	1
196	240	K	2.84	502	1
197	223	DSC	2.99	499	1
198	222	DSC	2.98	501	1

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
199	170 (goma)	K	2.53	513	1
200	260	K	2.75	455	1
201	220 (goma)	K	1.78	441	1
203	294	DSC	2.23	523	1
204	297	DSC	2.23	526	1
205	201	K	2.28	493	1
206	238	DSC	2.53	524	1
207	268	DSC	2.15	540	1
208	234	DSC	2.59	462	2
209	254	DSC	3.12	457	1
210	--	-	2.34	441	9
211	160 (goma)	K	2.65	438	1
212	168	K	2.78	474	1
213	304	WRS-2A	4.66	398	8
214	252	K	4.08	430	8
215	225	DSC	2.38	402	1
216	108 (goma)	K	2.25	455	1
217	151	DSC	2.18	459	1
218	115 (goma)	K	2.49	441	1
219	181	DSC	2.86	477	1
220	140	K	2.65	459	1
221	181	MP50	2.17	485	11
222	-	-	0.59	471	10
223	129	DSC	2.38	496	1
224	238	K	2.98	482	1
225	181	MP50	2.17	452	11
226	298	MP50	2.36	495	11
227	223	MP50	3.64	488	11

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
228	170	MP50	2.26	470	11
229	207	DSC	2.83	484	1
230	-	-	2.45	514	11
231	-	-	2.45	514	11
232	167	DSC	2.61	500	2
233	162	DSC	2.76	500	1
234	192	DSC	2.41	485	2

Co. No.	PF (°C)	PF Método	TR	[M +H] ⁺	LCMS Método
235	133	MP50	2.36	471	12
236	249	K	2.39	499	1
237	-	-	2.12	427	1
238	-	-	2.12	427	1
239	116 (goma)	K	2.05	415	1
240	259	K	2.57	479	1

OR

Se mide la rotación óptica con un polarímetro tal como p. ej. 341 Perkin Elmer, un polarímetro automático Autopol IV (Rodolph research analytical) o un P-2000 (Jasco).

- 5 Rotación específica (OR): $[\alpha]_{\theta}^{\lambda} = (100 * \alpha) / (c * l)$: α (rotación medida) es el ángulo a través del cual se rota luz polarizada en el plano por una disolución de c y longitud de recorrido l. La concentración es en gramos por 100 mL; la longitud de recorrido l es en decímetros y es 1.000 decímetros.

θ es la temperatura (°C) y λ la longitud de onda de la luz usada. A menos que se indique lo contrario, la temperatura es de 20 °C, y se usa la línea de sodio D (589 nanómetros).

- 10 Datos de OR: Disolvente: DMF (a menos que se indique lo contrario); temperatura: 20 °C (a menos que se indique lo contrario); longitud de onda: 589 nm (a menos que se indique lo contrario); 'Conc.' significa concentración de la muestra en gramos por 100 mL; 'OR' significa rotación óptica (rotación específica); 'N.º de Co.' significa número de compuesto

ES 2 775 449 T3

Co. No.	OR (°)	A continuación, se añadieron HCl conc.
1	+ 48.33	0.3
2	+ 21.17	0.227
3	+ 17.21	0.215
4	+ 8.89	0.225
5	- 60.87	0.233
6	- 65.53	0.217
7	+ 27.2	0.261
8	+ 21.43	0.28
9	+ 29.92	0.264
10	+ 50	0.25
11	+ 43.61	0.342
12	+ 57.28	0.183
13	+ 64.29	0.28
14	+ 49.12	0.34
15	+ 35.19	0.27
16	+ 68.64	0.22
17	+ 18.08	0.26
18	+ 9.51	0.284
19	+ 47.99	0.292
20	+ 29.2	0.25
45	+ 32.5	0.2
48	+ 29.63	0.27
57	- 35.2	0.25
59	+ 28.51	0.245
60	+ 15.2	0.25
61	+ 13.2	0.25
62	+ 15.84	0.227
63	+5.49	0.255
64	+ 20.63	0.16
65	-43.85	0.26

Co. No.	OR (°)	A continuación, se añadieron HCl conc.
66	+ 60.43	0.23
67	+ 16.5	0.273
68	+ 16.15	0.26
69	+ 17.31	0.26
70	+ 17.31	0.26
71	+ 36.36	0.253
72	+ 21.60	0.25
73	+ 19.33	0.3
74	+ 34.75	0.259
75	+ 28.18	0.33
125	+ 70.57	0.35
126	+ 74.52	0.231
127	+ 73.	0.2
128	+ 100	0.2
129	+ 63.33	0.21
130	+ 52.08	0.221
131	+ 30.81	0.214
132	+ 43.6	0.241
133	+ 43.86	0.207
134	+ 36.19	0.21
135	+ 23.08	0.26
137	+51.55	0.258
138	+54.55	0.275
139	+58.54	0.205
140	+35.65	0.292
141	+87.5	0.28
142a	+38.04	0.276
142b	+69.96	0.273
143	+65.15	0.264
144	-64.35	0.264

Co. No.	OR (°)	A continuación, se añadieron HCl conc.
145	+74.44	0.266
146	+17.45	0.275
148	+9.44	0.339
149	+13.21	0.106 (MeOH)
150	+11.67	0.3
151	+8.33	0.3 (MeOH)
152	+13.01	0.269
153	+61.94	0.258
154	+8.08	0.099 (MeOH)
155	+11.07	0.262
156	+12.41	0.29
157	+9.16	0.251
158	+12 (a 436 nm)	0.25
159	+8.45	0.296
160	+10.17	0.295
161	+10.77	0.26
162	+9.23	0.26
164	+43.6	0.25
165	+13.31	0.338
166	+12	0.275
167	+9.42	0.276
168	+4.12	0.267
169	+20.56	0.248
170	+54	0.25
171	+54.8	0.25
173	+29.62	0.26
174	+31.79	0.28

Co. No.	OR (°)	A continuación, se añadieron HCl conc.
175	+34.64	0.28
176	+25.94	0.266
178	+9.66	0.29
179	+57.14	0.28
180	+17.49	0.263
183	+12.5	0.256
184	+34.2	0.269
185	+31.52	0.257
186	+7.58	0.264
187	+21.43	0.266
188	+ 26.18	0.275
189	+ 21.14	0.175
190	+ 29.42	0.258
191	+ 40	0.105 (MeOH)
192	+28	0.1 (MeOH)
193	+34.58	0.24
194	+22.91	0.227
195	+21.05	0.285

Co. No.	OR (°)	A continuación, se añadieron HCl conc.
196	+28.46	0.26
200	+31.37	0.271
201	+29.44	0.248
203	+27.89	0.251
204	+27.09	0.251
205	+10.04	0.259
206	+9.73	0.298
207	+10.76	0.288
208	+18.29	0.257
209	+47.92	0.288
211	+80.43	0.281
212	+58.7	0.23
213	+31.11	0.135 T=24°C
214	+14.29	0.238
215	+14.62	0.26
216	+10.07	0.278
217	+11.54	0.26
218	+12.69	0.26
219	+8.63	0.255

Co. No.	OR (°)	A continuación, se añadieron HCl conc.
220	+10.94	0.256
221	+13.72	0.277
222	+18.39	0.261
223	+46.55	0.29
224	+44.17	0.24
225	+34.16	0.322
226	+34.2	0.2 (MeOH)
227	+39.3	0.23 (MeOH)
228	+44.2	0.16 (MeOH)
229	+50.33	0.302
232	+40.15	0.269
233	+46.85	0.254
234	+15.75	0.254
235	+20.27	0.301
236	+ 12.4	0.258

Método de SFC-EM:

5 *Procedimiento general para el método de SFC-EM*

La medición de SFC se llevó a cabo utilizando un sistema de cromatografía analítica de fluidos supercríticos (SFC) compuesto por una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un automuestreador, un horno para la columna, un detector por red de diodos dotado de una celda de flujo de alta presión que resiste una presión de hasta 400 bar. Si se configura con un espectrómetro de masas (EM) el flujo desde la columna se lleva al (EM). Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

15 Tabla: Métodos de SFC-EM analíticos (Flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos, contrapresión (BPR) en bares.

Número de método	columna	fase móvil	gradiente	Flujo ---- T col	Tiempo de ejecución ----- BPR
1	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(0.3% de iPrNH ₂)	35% de B mantenido durante 6 min	3.5 ----- 35	6 -----103

Tabla: Datos de SFC analítico – t_r significa tiempo de retención (en minutos), el método se refiere al método usado para el análisis de SFC/EM de los compuestos enantioméricamente puros.

Co. No.	TR	Pureza quiral de UV, % de área	Número de método
232	2.59	100	1
233	2.20	98.79	1

RMN

- 5 Los experimentos de RMN se llevaron a cabo usando un dispositivo Bruker Avance 500 III que usa una estabilización de deuterio interna y está equipado con un cabezal de sonda de resonancia triple inversa (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) o usando un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiental, que usa una estabilización de deuterio interna y está equipado con un cabezal de sonda de resonancia doble inversa (¹H, ¹³C, SEI) con gradientes de z y que opera a 400 MHz para el protón y 100 MHz para carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm). Los valores de J se expresan en Hz.

Compuesto 1: ¹H RMN (500 Mhz, DMSO-d₆): δ 8.92 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 3 H), 7.36 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.98 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 3.69 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.44 (dd, J = 10.7 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 3.34 - 3.39 (m, 1 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 3.29 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H).

- 15 **Compuesto 4:** ¹H RMN (500 Mhz, DMSO-d₆): δ 8.80 (s, 1 H), 8.33 - 8.37 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 7.9 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 2 H), 4.95 (s a, 1 H), 3.70 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 3.42 (dd, J = 9.8 Hz, 1.8 Hz, 1 H), 3.34 - 3.39 (m, 1 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 3.27 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 2.77 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H).

- 20 **Compuesto 45:** ¹H RMN (500 Mhz, DMSO-d₆): δ 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1 H), 5.01 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.24 - 4.20 (m, 2 H), 3.74 - 3.69 (m, 3 H), 3.46 (dd, J = 10.7 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 3.42 - 3.34 (m, 4 H), 3.31 - 3.37 (m, 1H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 1.30 (s, 3 H).

- 25 **Compuesto 66:** ¹H RMN (500 Mhz, DMSO-d₆): δ 8.77 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 3 H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.34 - 4.30 (m, 2 H), 3.77 - 3.74 (m, 2 H), 3.71 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J = 10.7 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J = 10.7 Hz, 5.7 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 1.30 (s, 3 H).

- 30 **Compuesto 68:** ¹H RMN (500 Mhz, DMSO-d₆) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 8.36 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.32 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 4.99 (t a, J=5.2 Hz, 1 H) 3.69 (d a, J=9.8 Hz, 1 H) 3.50 - 3.35 (m, 2 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 3.29 (d a, J=10.1 Hz, 1 H) 2.81 (d a, J=11.0 Hz, 2 H) 2.31 - 2.40 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 1.87 (t a, J=11.2 Hz, 2 H) 1.78 (d a, J=11.0 Hz, 2 H) 1.58 - 1.73 (m, 2 H) 1.27 (s, 3 H).

- 35 **Compuesto 73:** ¹H RMN (500 Mhz, DMSO-d₆): δ 8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 3 H), 5.04 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.68 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J = 10.7 Hz, 5.3 Hz, 1 H),

3.40 (dd, $J = 10.4$ Hz, 5.3 Hz, 1 H), 3.29 - 3.33 (m, 1 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 3.21 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H).

5 Compuesto 74: ^1H RMN (500 Mhz, DMSO- d_6): δ 8.92 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.44 (dd, $J = 10.4$ Hz, 5.3 Hz, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 3.27 - 3.31 (m, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 2.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.78 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.27 (s, 3 H).

10 Compuesto 110: ^1H RMN (400Mhz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1 H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.19 (s a, 1 H), 8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 5.80 (s a, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.23 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.93 (s, 3 H), 3.76 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 1.33 (s, 6 H).

Compuesto 125:

^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6): δ 8.90 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.00 - 4.14 (m, 2 H), 3.62 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 3.39 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H).

15 Compuesto 138:

^1H RMN (500 Mhz, DMSO- d_6) δ ppm 9.47 (s a, 1H) 8.51 (s a, 2H) 8.47 (d, $J=5.7$ Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.20 (d, $J=1.3$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.57 - 8.03 (m, 1H) 7.46 - 7.56 (m, 3H) 5.20 - 7.15 (m, 1H) 4.35 (d, $J=10.7$ Hz, 1H) 4.14 (d, $J=10.7$ Hz, 1H) 3.95 - 4.09 (m, 1H) 3.73 (d, $J=10.7$ Hz, 1H) 3.47 (d, $J=10.7$ Hz, 1H) 2.39 (s, 3H) 1.40 (s, 3H) 1.25 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)

20 Compuesto 137: ^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (s a, 1H) 8.45 (d, $J=5.6$ Hz, 1H) 8.36 (s a, 3H) 8.20 (s, 1H) 8.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1H) 8.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H) 7.63 (s a, 1H) 7.48 - 7.53 (m, 1H) 7.42 - 7.48 (m, 2H) 6.34 (s a, 2H) 4.22 (s, 2H) 3.76 - 3.89 (m, 2H) 3.70 (d, $J=10.6$ Hz, 1H) 3.42 (d, $J=10.6$ Hz, 1H) 2.38 (s, 3H) 1.39 (s, 3H)

Compuesto 148:

25 ^1H RMN (500 Mhz, DMSO- d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H) 8.30 (d a, $J=5.0$ Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.57 (d a, $J=7.3$ Hz, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.23 (d a, $J=5.4$ Hz, 1H) 7.02 (d a, $J=10.7$ Hz, 1H) 5.15 (s, 1H) 4.99 (t a, $J=5.0$ Hz, 1H) 3.67 (d a, $J=9.8$ Hz, 1H) 3.39 - 3.46 (m, 1H) 3.34 - 3.39 (m, 1H) 3.28 (d a, $J=9.8$ Hz, 1H) 2.21 (s, 3H) 1.26 (s, 3H)

Compuesto 155:

30 ^1H RMN (500 Mhz, DMSO- d_6) δ ppm 8.86 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.4$ Hz, 1H) 8.12 - 8.20 (m, 1H) 8.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) 8.01 (d a, $J=7.3$ Hz, 1H) 7.97 (d, $J=1.3$ Hz, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.34 (d, $J=5.4$ Hz, 1H) 7.23 (d, $J=11.3$ Hz, 1H) 5.01 (t, $J=5.4$ Hz, 1H) 3.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 3.46 - 3.53 (m, 1H) 3.41 (dd, $J=10.7$, 5.7 Hz, 1H) 3.34 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 2.85 (d, $J=4.4$ Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 1.31 (s, 3H)

Compuesto 156:

35 ^1H RMN (500 Mhz, DMSO- d_6) δ ppm 8.53 (d a, $J=7.9$ Hz, 1H) 8.39 (d, $J=5.4$ Hz, 1H) 8.06 - 8.13 (m, 2H) 7.93 - 8.06 (m, 2H) 7.40 (s, 1H) 7.36 (d, $J=5.0$ Hz, 1H) 7.25 (d, $J=12.3$ Hz, 1H) 4.93 (t, $J=5.4$ Hz, 1H) 3.99 - 4.07 (m, 1H) 3.72 (d a, $J=9.8$ Hz, 1H) 3.47 - 3.53 (m, 1H) 3.40 (dd a, $J=10.6$, 5.5 Hz, 1H) 3.29 (d a, $J=9.8$ Hz, 1H) 2.81 (d, $J=4.4$ Hz, 3H) 1.29 (s, 3H) 0.67 - 0.91 (m, 4H)

40 Compuesto 232: ^1H RMN (500 Mhz, DMSO- d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H) 8.45 - 8.56 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.52 (d a, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.43 - 7.48 (m, 2H) 7.22 (d a, $J=8.5$ Hz, 1H) 5.23 - 5.42 (m, 1H) 5.05 - 5.17 (m, 1H) 4.97 (t a, $J=5.0$ Hz, 1H) 3.71 (d a, $J=9.8$ Hz, 1H) 3.44 - 3.52 (m, 1H) 3.38 (dd a, $J=10.6$, 5.5 Hz, 1H) 3.28 - 3.33 (m, 2H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 3.25 (dd a, $J=9.8$, 6.6 Hz, 1H) 2.74 - 2.95 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.30 (s, 3H)

Parte farmacológica

45 Ensayo biológico A

Inhibición de la actividad de autofosforilación de la cinasa inductora de NF-kappaB humana recombinante (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®)

Se midió la actividad de autofosforilación de NIK/MAP3K14 utilizando el formato AlphaScreen® (αscreen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos estudiados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y el resto de las diluciones se realizaron en el tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en los ensayos fue de un 1% (v/v). El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreitól) 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, MgCl₂ 5 mM y Tween® 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en placas Alphaplate de 384 pocillos (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron en el compuesto, adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 microM y NIK/MAP3K14 0.2 nM. Las incubaciones se iniciaron por adición de la enzima NIK/MAP3K14 marcada con GST, se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y finalizaron con la adición del tampón de parada que contenía el anticuerpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Se añadieron microesferas aceptoras recubiertas de proteína A y donantes recubiertas de glutatión antes de realizar una lectura utilizando un lector de placas de múltiples marcas de EnVision® (Perkin Elmer). La señal obtenida en los pocillos que servían de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las Cl₅₀ ajustando una curva sigmoidea al % de inhibición del control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto.

15 Ensayo biológico B

Efecto de compuestos sobre los niveles de P-IKKα en células L363 (mieloma múltiple con NIK translocada)

Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y el resto de las diluciones se realizaron en el medio de cultivo. La concentración final de DMSO en los ensayos celulares fue de un 1% (v/v). Las células L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con GlutaMax y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron de manera rutinaria con densidades de 0.2x10⁶ células por mL - 1x10⁶ células por mL a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células dos veces por semana dividiéndolas para obtener la densidad menor. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (Nunc 167008) con una densidad de 2x10⁶ por mL de medio en un volumen de 75 µL por pocillo más 25 µL del factor activador de linfocitos B humanos recombinante de 1 µg/mL (BAFF/BLYS/TNFSF13B). Las células sembradas se incubaron a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada durante 24 horas. Se añadieron los fármacos y/o disolventes (20 µL) hasta un volumen final de 120 µL. Tras 2 h se retiraron las placas de tratamiento de la estufa de incubación y se logró la lisis celular mediante la adición de 30 µl 5x de tampón de lisis seguido por agitación en un agitador de placas a 4°C durante 10 min. Al final de esta incubación se centrifugaron las células lisadas a 800 x g durante 20 min a 4°C y se evaluó el lisado para establecer los niveles de P-IKKα mediante inmunoensayo de sándwich llevado a cabo en placas Mesoscale recubiertas con anticuerpos anti-conejo. Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 8 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que contenían MG132 y BAFF pero no el fármaco estudiado) y una incubación que servía de blanco (que contenía MG132 y BAFF y ADS125117 10 µM, una concentración de ensayo que se sabe que proporciona una inhibición completa). El valor de la incubación que servía de blanco se sustrajo de todos los valores del control y las muestras. Para determinar las Cl₅₀ se ajustó una curva sigmoidea a la representación del % de inhibición de los niveles de P-IKKα de control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto. Nota: los compuestos 237 y 238 se sometieron a prueba a una concentración superior máxima de 823 nM.

Ensayo biológico C

Determinación de actividad antiproliferativa en células de mieloma múltiple JJN-3 (NIK translocada) y KMS12-BM (NIK de tipo natural)

Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y el resto de las diluciones se realizaron en el medio de cultivo. La concentración final de DMSO en los ensayos de proliferación celulares fue de un 0.3% (v/v). Se evaluó la viabilidad utilizando el kit para el ensayo de la viabilidad celular CellTiter-Glo (Promega). Las células JJN-3 y KMS12-BM humanas (DSMZ) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron rutinariamente como células en suspensión a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células con una densidad de siembra de 0.2x10⁶ /mL dos veces por semana. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos negras para el cultivo tisular tratadas (Perkin Elmer). Las densidades utilizadas para la colocación en placas estuvieron comprendidas entre 15000 (JJN3) y 20000 (KMS12BM) células por pocillo en un volumen total de 135 µL de medio. Se añadieron los fármacos y/o disolventes (15 µL) hasta un volumen final de 150 µL. Tras 96 h de tratamiento, se retiraron las placas de la estufa de incubación y se permitió que se equilibraran hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min. Se añadieron 75 µl de reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo que después se recubrió (Perkin Elmer Topseal) y

- 5 se agitó en un agitador de placas durante 10 min. Se midió la luminiscencia en un dispositivo HTS Topcount (Perkin Elmer). Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 9 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que no contenían fármaco) y una incubación que servía de blanco (que contenía células que se habían leído en el momento de la adición del compuesto). El valor del blanco se sustrajo de todos los valores de las muestras y de control. Para cada muestra, el valor medio del crecimiento celular (en unidades relativas de luz) se expresó como un porcentaje del valor medio del crecimiento celular del control.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la tabla A

- 10 (los valores en la tabla son valores promediados sobre todas las medidas de todos los lotes de un compuesto). ('n.c.' significa no calculado)

Tabla A:

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de J2N-3 (CI50 (nM))
1	1.8	2.2	5188	85
2	4.3	4.8	>10000	58
3	10.2	15.1	>10000	115
4	4.2	20.9	>10000	759
5	2511.9	>10000	n.d.	n.d.
6	446.7	>10000	n.d.	n.d.
7	5.8	n.d.	2512	148
8	1.3	32.4	>10000	87
9	10.7	8.1	10233	162
10	7.4	11.5	1227	67
11	1.8	6.0	>10000	617
12	4.1	25.7	4898	138
13	9.2	30.9	>10000	146
14	5.5	21.4	>10000	170
15	11.0	~269.1	>10000	117
16	15.5	15.5	550	258
17	1.1	6.8	479	56
18	2.6	20.0	~8128	407
19	27.5	38.9	>10000	1950
20	1.7	11.5	~1585	63
21	2.5	4.5	891	51
22	2.5	11.5	631	7
23	7.1	12.0	>10000	71

ES 2 775 449 T3

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de JLN-3 (CI50 (nM))
24	4.5	6.0	2818	13
25	3.6	33.9	589	12
26	3.7	n.d.	>10000	255
27	9.2	n.d.	>10000	106
28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
29	17.4	n.d.	>10000	166
30	51.3	n.d.	>10000	>10000
31	5.3	n.d.	>10000	2344
32	4.0	n.d.	>10000	170
33	11.2	n.d.	>10000	85
34	20.9	n.d.	>10000	316
35	37.2	n.d.	7079	129
36	75.9	n.d.	6457	51
37	37.2	n.d.	4169	17
38	30.9	n.d.	>10000	182
39	7.4	n.d.	2344	87
40	8.7	n.d.	>10000	155
41	1.7	n.d.	110	13
42	309.0	n.d.	>10000	4266
43	2.5	n.d.	251	9
44	8.3	n.d.	>10000	219
45	9.1	37.2	>10000	490
47	15.1	n.d.	>10000	776
48	8.9	n.d.	>10000	447
49	24.6	n.d.	>10000	1622
50	3.0	n.d.	102	9
51	49.0	n.d.	>10000	363
52	41.7	n.d.	>10000	676
53	3.6	n.d.	1259	33
54	9.8	n.d.	>10000	275
55	15.5	n.d.	>10000	282

ES 2 775 449 T3

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de JLN-3 (CI50 (nM))
56	125.9	n.d.	>10000	1738
57	50.1	n.d.	>10000	>10000
58	2.6	n.d.	6761	85
59	23.4	n.d.	4074	129
60	2754.2	n.d.	n.d.	n.d.
61	11.0	n.d.	>10000	186
62	912.0	n.d.	n.d.	n.d.
63	1.7	n.d.	~5012	7
64	1.8	18.2	1230	~246
65	4.1	103.1	>10000	1102
66	3.0	5.9	19	251
67	4.3	n.d.	>10000	~1698
68	0.8	1.9	1479	16
69	4.9	n.d.	>10000	1023
70	3.9	n.d.	>10000	2188
71	7.2	n.d.	>10000	148
72	11.0	n.d.	>10000	123
73	2.2	1.4	>10000	68
74	4.0	16.2	~1148	182
75	3.6	n.d.	~3311	105
76	186.2	n.d.	>10000	2344
77	46.8	n.d.	~2455	126
78	2.7	7.9	2042	87
79	47.9	75.9	~5129	91
80	15.2	208.9	1000	124
81	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
82	7.6	5.3	>10000	22
83	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
84	19.1	12.9	~7586	251
85	11.3	41.7	>10000	57
87	7.1	93.3	1175	35

ES 2 775 449 T3

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de JJN-3 (CI50 (nM))
88	85.1	n.d.	>10000	178
89	20.9	n.d.	>10000	~100
90	218.8	n.d.	>10000	>10000
91	7.2	n.d.	>10000	~107
92	138.0	n.d.	>10000	389
93	11.5	n.d.	>10000	83
94	9.8	n.d.	>10000	166
95	9.3	n.d.	>10000	129
96	9.1	n.d.	>10000	~81
97	45.7	n.d.	4365	59
98	128.8	n.d.	>10000	105
99	218.8	n.d.	8318	380
100	91.2	n.d.	>10000	1413
101	49.0	n.d.	1349	447
102	403.3	n.d.	>10000	3548
103	104.7	n.d.	>10000	3715
104	12.0	n.d.	>10000	2138
105	28.5	22.9	~6607	118
106	63.1	123.0	>10000	1622
107	41.7	n.d.	>10000	1023
108	11.0	3.8	>3981	39
109	53.7	n.d.	n.d.	676
110	4.2	n.d.	>10000	193
111	3548.1	n.d.	>10000	3467
112	4.3	n.d.	>10000	20
113	2.6	n.d.	~407	28
114	2.2	n.d.	490	19
115	4.9	n.d.	>10000	166
116	6.8	n.d.	>10000	162
117	4.7	n.d.	1549	19
118	25.7	n.d.	>10000	933

ES 2 775 449 T3

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de JLN-3 (CI50 (nM))
119	7.1	n.d.	1380	28
120	15.5	n.d.	>10000	25
121	8.5	n.d.	120	12
122	4.7	n.d.	~4467	35
123	8.5	n.d.	1047	14
124	1.6	n.d.	437	525
125	13.8	3.6	~6918	182
126	112.2	~6.9	~8913	151
127	128.8	11.5	>10000	570
128	251.2	20.9	>10000	407
129	1.4	3.2	~7943	330
130	1.5	2.2	9772	167
131	1.3	4.7	>10000	324
132	1.3	2.2	5012	128
133	0.7	3.0	4365	170
134	0.9	2.8	5495	91
135	58.9	4365.2	n.d.	n.d.
136	1.7	<0.66	>10000	269
137	6.0	2.7	~10000	545
138	11.2	2.1	~4786	102
139	56.2	26.9	~8913	302
140	51.3	56.2	~9120	550
141	8.7	2.2	>10000	33
142a	12.0	2.2	>10000	3631
142b	17.0	~58.9	>10000	977
143	6.5	12.3	>10000	200
144	5.8	~1174.9	>10000	~10000
145	17.4	436.5	n.d.	n.d.
146	19.9	5.2	>10000	78
147	3.9	1.2	>10000	302
148	4.7	8.9	>10000	523

ES 2 775 449 T3

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de JJN-3 (CI50 (nM))
149	10.0	102.3	n.d.	n.d.
150	0.8	2.2	>10000	91
151	22.4	426.6	n.d.	n.d.
152	2.3	7.8	>10000	272
153	1.3	6.3	>10000	240
154	1.4	6.6	>10000	141
155	3.5	7.7	>10000	467
156	4.8	7.8	>10000	251
157	4.9	12.9	~7586	178
158	5.4	91.2	>10000	1230
159	5.5	20.4	>10000	4786
160	11.2	64.6	>10000	4786
161	20.4	407.4	n.d.	n.d.
162	5.5	19.5	>10000	288
163	3.5	33.1	>10000	437
164	26.9	288.4	n.d.	n.d.
165	3.6	6.0	~5248	1122
166	8.9	18.6	>10000	955
167	7.6	19.1	6166	562
168	10.7	14.5	>10000	~1413
169	8.7	8.3	>10000	~1000
170	1.0	2.3	~4677	81
171	1.1	34.7	>10000	955
172	4.8	2.4	>10000	65
173	1.8	1.3	>10000	29
174	3.5	2.0	>10000	71
175	1.8	2.8	~191	27
176	3.8	5.9	>10000	91
177	3.2	1.2	~246	14
178	2.0	2.6	~891	42
179	2.2	1.4	1288	58

ES 2 775 449 T3

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de JLN-3 (CI50 (nM))
180	3.7	44.7	n.d.	n.d.
181	5.1	7.8	>10000	195
182	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
183	9.1	7.1	>10000	501
184	2.8	19.1	>10000	178
185	6.5	6.6	n.d.	n.d.
186	4.6	n.d.	n.d.	n.d.
187	3.2	n.d.	1097	39
188	2.6	5.4	>10000	54
189	30.9	1621.8	n.d.	n.d.
190	34.7	2630.3	n.d.	n.d.
191	13.8	4073.8	n.d.	n.d.
192	72.4	2951.2	537	1175
193	1.6	1.7	>10000	22
194	3.6	1.4	479	17
195	6.2	1.9	~3715	30
196	7.8	1.0	>10000	14
197	6.0	4.8	~240	33
198	4.6	5.6	~550	63
199	6.9	7.4	>10000	76
200	1.7	~0.66	>10000	41
201	2.8	~1202.3	n.d.	n.d.
202	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
203	6.6	1.8	~5888	14
204	6.2	1.5	~3981	14
205	6.0	11.2	>10000	162
206	5.3	n.d.	~7244	71
207	5.0	13.2	~9550	66
208	6.5	10.7	>10000	389
209	14.5	14.8	>10000	132
210	33.1	>10000	n.d.	n.d.

Compuesto	Inhibición de auto-fosforilación de NIK (CI50 (nM))	Inhibición de pIKK α _L-363 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de KMS-12 (CI50 (nM))	Inhibición de la proliferación de JN-3 (CI50 (nM))
211	16.2	3162.3	n.d.	n.d.
212	25.1	~4466.9	n.d.	n.d.
213	4.2	5.0	>10000	1072
214	6.9	n.d.	n.d.	n.d.
215	1.5	2.9	>10000	199
216	49.0	144.5	n.d.	n.d.
217	9.8	107.2	~7943	4266
218	3.6	~1230.3	n.d.	n.d.
219	15.5	5495.4	n.d.	n.d.
220	10.2	72.4	>10000	4571
221	32.4	645.7	n.d.	n.d.
222	31.6	302.0	n.d.	n.d.
223	1.6	3.1	~851	23
224	14.1	83.2	>10000	3236
225	20.0	19.5	>10000	195
226	4.3	33.1	>10000	74
227	7.9	32.4	~3162	96
228	5.4	19.5	>10000	120
229	7.6	22.4	>10000	251
230	6.3	7.7	>10000	46
231	7.8	12.3	>10000	89
232	5.5	11.5	>10000	282
233	4.6	21.4	>10000	741
234	3.5	5.9	~6607	20
235	3.9	60.3	2692	457

Ejemplos de composición teórica

5 La expresión "principio activo" (p.a.), según se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular para cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Los siguientes son ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

Componente activo	5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

2. *Suspensión*

Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio,

1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

5 3. *Inyectable*

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

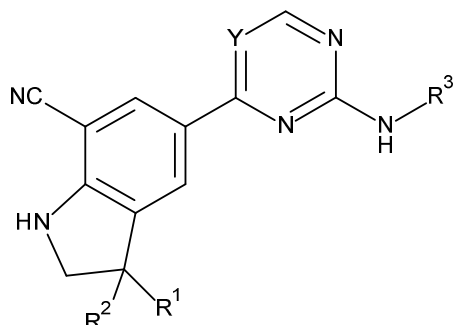
4. *Ungüento*

Componente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

10 En este ejemplo, el componente activo puede reemplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

tautómero o forma estereoisomérica del mismo, en el que

- 5 R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴ o N;
 R⁴ representa hidrógeno o halo;
 R⁵ representa halo, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;
- 10 R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-Het⁴;
 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;
- 15 R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, -P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹ o -alquil C₁₋₄-Het^{3b};
 R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 20 R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶ ;
 R^{16a} y R^{16b} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 25 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆;
 -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;
- 30 R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;
 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- 35 R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, en el que 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede sustituirse opcionalmente en el átomo de N con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen uno, dos o tres heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

5 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno, dos o tres átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

10 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

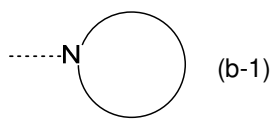
15 Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y

20 alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

30 en el que en el caso (b-1) contiene uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

35 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH;

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquil C₁₋₄-Het⁸; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,

40 -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

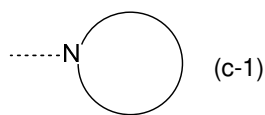
R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)(=N-R^{20b})-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

45 Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

5 en el que en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

en el que (c-1) puede sustituirse opcionalmente en uno o dos átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

15 p representa 1 o 2;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

Y representa CR⁴;

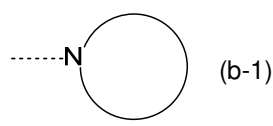
R⁵ representa Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

20 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

25 -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het¹⁹; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; y alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



30 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

35 en el que en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH;

40 R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R⁵ representa halo, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

5 R^{6a} representa hidrógeno;

R^{6b} representa -C(=O)-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, -alquil C₁₋₄-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, o -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹;

R^{8a} representa hidrógeno;

R^{8b} representa cicloalquilo C₃₋₆;

10 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³; y alquino C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

20 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; y

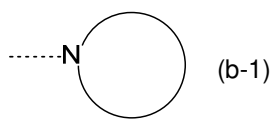
25 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, y -N(alquil C₁₋₄)₂;

30 Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, y halo;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



40 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

en el que en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

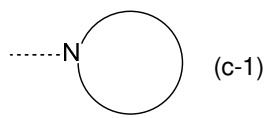
45 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, y alquil C₁₋₄-OH;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-Het⁵; -alquil C₁₋₄-Het⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -OH;

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

5 Ar¹ representa fenilo;

Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

10 en el que en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄.

15 4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno;

R^{6b} representa -C(=O)-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-alquil C₁₋₄-Ar¹;

20 R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -COOH, y Het⁶;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₄; -NH-C(=O)-Het^{1g}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

25

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; en el que dicho anillo aromático de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

30 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; y

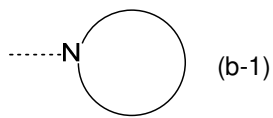
35 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, y -N(alquil C₁₋₄)₂;

40 Het^{1b}, Het^{1e}, y Het^{1g} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O y N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

45 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes -OH;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



5 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un átomo de N adicional o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a N, incluyendo ciclos condensados, espiro y en puente, que contienen opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

en el que en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dicho uno o dos átomos de N pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, y alquil C₁₋₄-OH;

10 R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -OH;

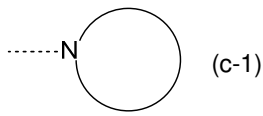
R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d}, o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

15 Ar¹ representa fenilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} cada uno representa independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



20 (c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y N;

en el que en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, y R^{19a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, y R^{19b} cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄;

25 cicloalquilo C₃₋₆; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄.

5. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

30 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆; -O-Het^{1b}; -NH-C(=O)-Het^{1g}; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

35 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

Het^{1g} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1g} uno o dos átomos de N;

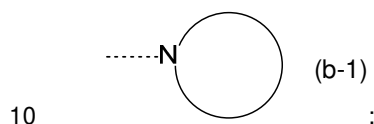
en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄;

Het^{1b} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het^{1b} uno o dos átomos de N;

- 5 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄; y

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C de anillo con un sustituyente de halo;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C con un sustituyente -OH;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

- 15 R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄; y

R^{11a} representa hidrógeno.

6. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

- 20 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

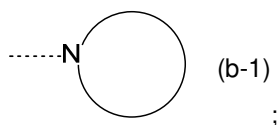
R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquil C₁₋₄-R¹²; -NH-C(=O)-Het¹⁹; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

- 25 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

Het¹⁹ representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono de anillo disponible, conteniendo dicho Het¹⁹ uno o dos átomos de N;

en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente de alquilo C₁₋₄;

- 30 Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N

en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en un átomo de C con un sustituyente -OH;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

- 35 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄; y

R^{1a} representa hidrógeno.

7. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

R⁴ representa hidrógeno;

5 R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno; y

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; ciano; y alquilo C₁₋₆.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

10 R¹ representa metilo;

R² representa metilo o -CH₂-OH.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R⁴ es hidrógeno.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

15 R⁵ representa -OR⁷; y

R⁷ representa hidrógeno.

11. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

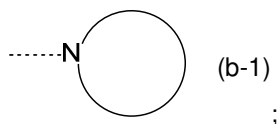
Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} cada uno representa independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p y N;

20 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente, donde sea posible, en uno o dos átomos de N de anillo con un sustituyente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

25 en el que dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), y -N(alquil C₁₋₄)₂.

12. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):

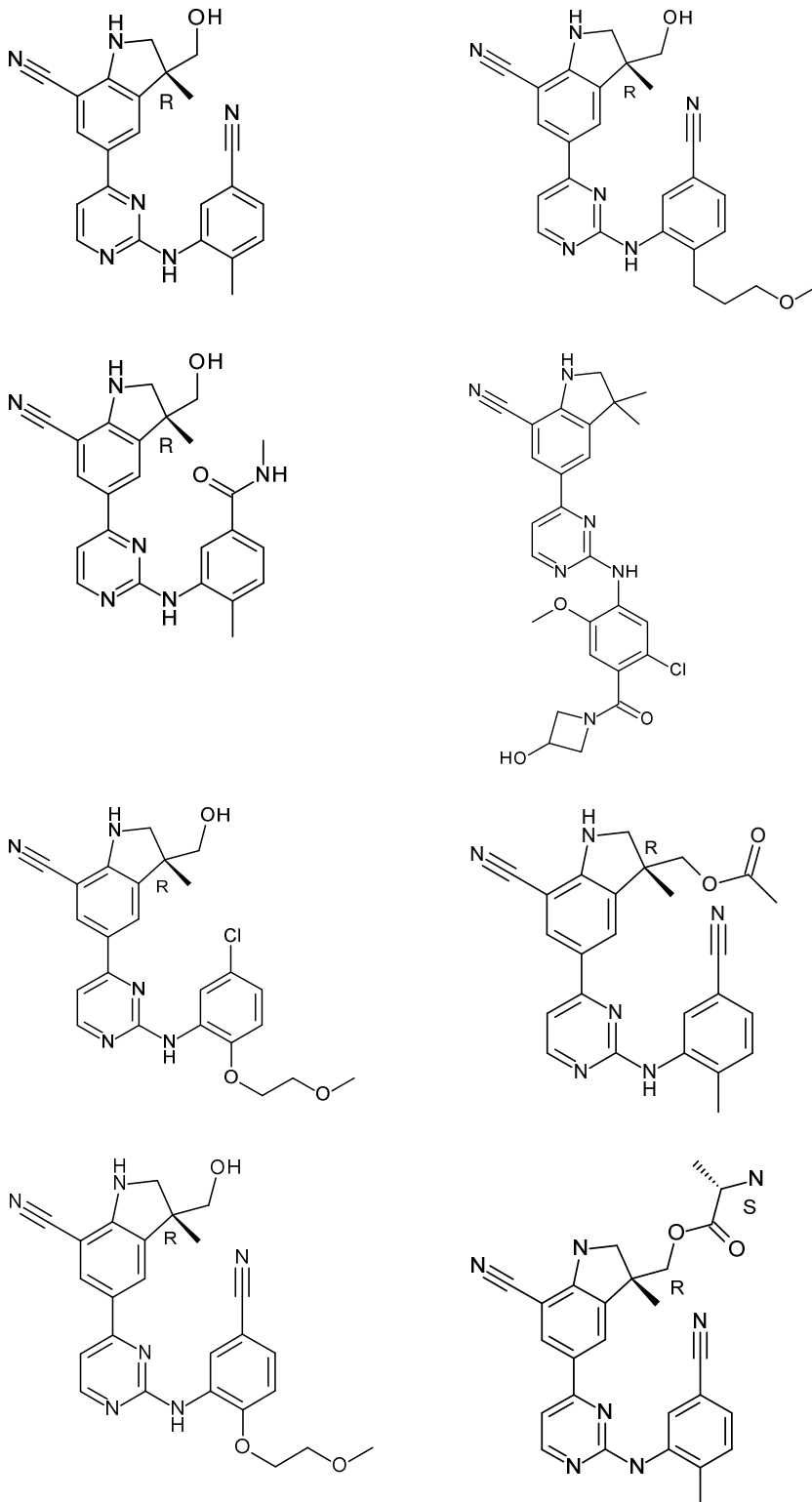


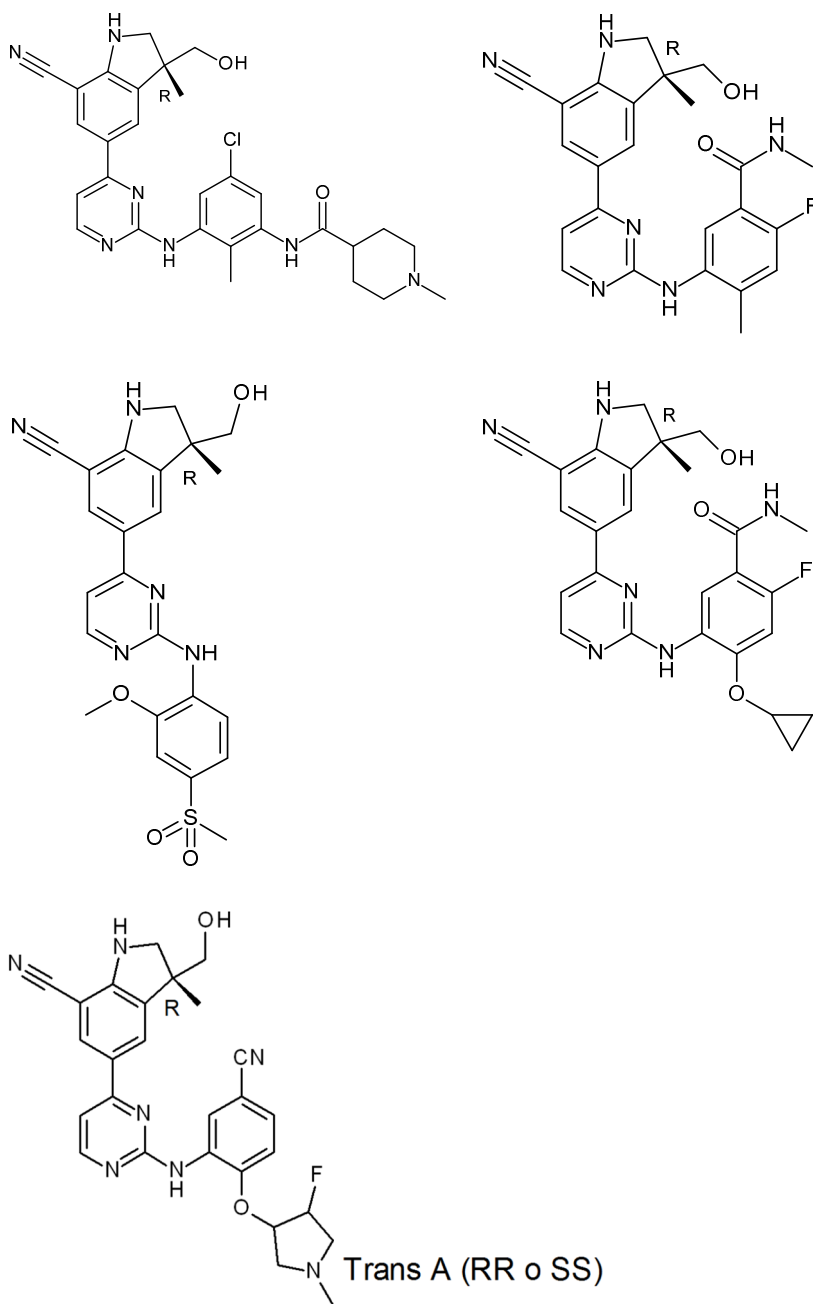
30 (b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p y N;

en el que en caso de que (b-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

35 en el que (b-1) puede sustituirse opcionalmente en uno, dos o tres átomos de C de anillo con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquil C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)₂, y alquil C₁₋₄-OH.

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

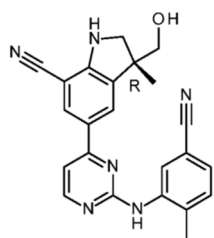




tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

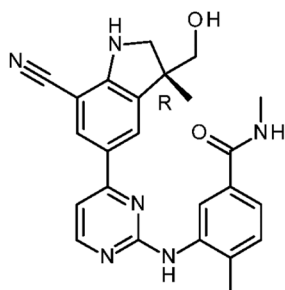
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que, el compuesto es



o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

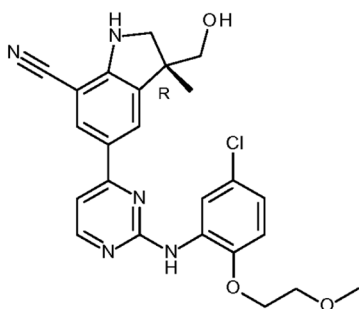
5 15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que, el compuesto es



o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

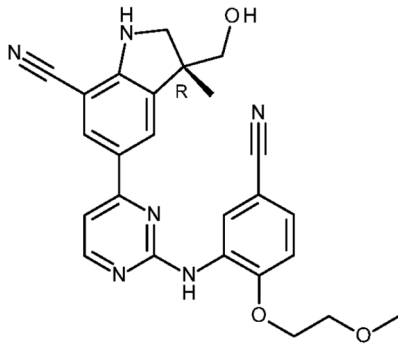
10

16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que, el compuesto es



15 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que, el compuesto es



o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 5 18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso como medicamento.
20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer.
- 10 21. Compuesto según la reivindicación 20 para su uso en la prevención o tratamiento de tumores malignos de células B.
22. Compuesto según la reivindicación 21 en el que el tumor maligno de células B se selecciona entre mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes difuso o leucemia linfocítica crónica.
23. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer.
- 15 24. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 14-17 para su uso en el tratamiento de un tumor maligno hematológico.