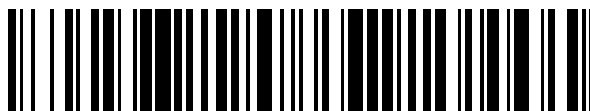


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 348**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2017** **PCT/EP2017/062221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2017** **WO17202748**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2017** **E 17724570 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020** **EP 3464295**

54 Título: **Derivados heterocíclicos tricíclicos**

30 Prioridad:

24.05.2016 EP 16171025

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

21.10.2020

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt , DE**

72 Inventor/es:

**BURGDORF, LARS;
DORSCH, DIETER y
TSAKLAKIDIS, CHRISTOS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 788 348 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos tricíclicos

Antecedentes de la invención

- 5 La invención tenía el objeto de hallar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular los que puedan usarse para la preparación de medicamentos.
- La presente invención se refiere a derivados de 8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetra-deca-2,4,6-trieno que inhiben ATR (Ataxia-telangiectasia mutada y cinasa relacionada con Rad3). Por tanto los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer.
- 10 La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.
- Las entidades químicas tricíclicas de la presente invención son inhibidoras de ATR y tienen varias aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del cáncer.
- 15 Los cánceres son la consecuencia del crecimiento celular incontrolado de una amplia variedad de tejidos diferentes. En muchos casos las nuevas células penetran en el tejido existente, o hacen metástasis en órganos remotos. Los cánceres se producen en una amplia variedad de órganos y a menudo progresan de una manera específica al tejido. Por tanto, el término "cáncer" como término genérico describe un gran grupo de enfermedades definidas de diferentes órganos, tejidos y tipos de células.
- 20 En 2008, se diagnosticaron más de 12 millones de personas en todo el mundo con cáncer. En el mismo año, se supuso que aproximadamente 7,5 millones de muertes eran consecuencia de estas enfermedades (Informe Globocan 2008). Solo en EE. UU., en 2012, se pronosticaron más de 1,6 millones de casos nuevos y más de 500 000 muertes a partir del cáncer. La mayoría de estos nuevos casos se refieren a cánceres de colon (~ 100 000), pulmón (~ 230 000), mama (~ 230 000) y próstata (~ 240 000) (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2012).
- 25 Muchos tratamientos actuales contra el cáncer, incluyendo los agentes quimioterápicos y la radiación ionizante, inducen el daño del ADN y la pérdida de la horquilla de replicación, activando de ese modo las vías de control del ciclo celular y conduciendo a la detención del ciclo celular. Una variedad de estudios ha mostrado que esta respuesta es un mecanismo importante que ayuda a las células cancerosas a sobrevivir a los tratamientos. Estos hallazgos han llevado al desarrollo de agentes dirigidos a las rutas de señalización de respuesta al daño del ADN.
- 30 ATR es un miembro de la familia de proteínas de la cinasa relacionada con la fosfatidilinositol cinasa (PIKK), y se activa por una amplia variedad de acontecimientos de daño en el ADN. En particular, el ATR es esencial para coordinar la respuesta al estrés replicativo (RS), que significa la acumulación patológica de ADN monocatenario (ADNss). La naturaleza recombinogénica de ADNss conduce a reordenamientos cromosómicos que son un sello distintivo del cáncer. En respuesta a RS, ATR desencadena la detención del ciclo celular en las etapas S y G2/M por fosforilación de CHK1.
- 35 El ATR puede evitar el desarrollo del cáncer, ya que la respuesta del punto de control del ATR podría limitar la expansión de las células precancerosas que experimentan RS como resultado de la activación del oncogén. Además, debido a que la ruta del punto de control ATR-CHK1 sirve para garantizar la supervivencia celular después de RS, un punto de control ATR-CHK1 normal y robusto puede ser un mecanismo de resistencia a la quimioterapia y puede permitir que las células cancerosas sobrevivan con niveles endógenos altos de RS.
- 40 La inhibición de los componentes de la ruta de ATR-CHK1 podrían potenciar potencialmente la eficacia de los inhibidores de la replicación. Además, la inhibición de ATR puede ser particularmente tóxica para las células con altos niveles de RS, tales como las que expresan oncogenes o que carecen de supresores tumorales. En estas células, una fuerte limitación de la actividad de ATR (por ejemplo, mediante el uso de un inhibidor de ATR) generaría cantidades letales de RS que conducirían a la muerte celular.
- 45 Una ventaja potencial de sensibilizar a las células de esta manera sería la capacidad de reducir las dosis de los inhibidores de replicación. Esto daría como resultado una toxicidad reducida para los sistemas de órganos hematológicos y gastrointestinales, entre otros, si las células normales no se sensibilizan al mismo grado. La especificidad del inhibidor de la replicación para causar la muerte de las células cancerosas puede asistirse por el hecho de que las células no transformadas tienen puntos de control S y G2 más robustos que las células tumorales. Por ejemplo, muchos cánceres tienen mutaciones en p53 u otros componentes de la ruta p53, conduciendo a la dependencia de los puntos de control S y G2 para detener el ciclo celular y proporcionar reparación y supervivencia. La inhibición de los puntos de control S y G2 puede matar preferiblemente estas células tumorales deficientes en p53.
- 50 El listado o discusión de un documento aparentemente publicado anteriormente en esta memoria descriptiva no necesariamente debe tomarse como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

Hay una falta de inhibidores potentes de ATR. Por tanto, existe una necesidad de entidades químicas que inhiban selectivamente el ATR para uso clínico o para un estudio adicional de la respuesta del ATR.

Se ha encontrado que un grupo (R)metilo en el núcleo de pirimidina tricíclica mejora significativamente la potencia de inhibición de ATR. Además, los azaindoles 5' sustituidos pueden mejorar la potencia de ATR y disminuir la actividad de hERG.

Un grupo (R)metilo en el núcleo 8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetra-deca-2,4,6-trieno mejora significativamente las potencias de ATR celular.

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas al tiempo que se toleran bien.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Son de interés modelos animales para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante pruebas in vitro. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas in vitro usando células cultivadas de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

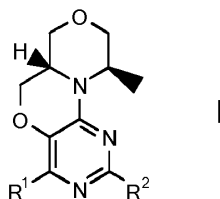
La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es normalmente suficiente de manera considerable para reducir la población celular no deseada en el tejido diana al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detectan más células no deseadas en el cuerpo.

TÉCNICA ANTERIOR

Se han descrito otros derivados de 8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trieno como inhibidores de ATR en el documento WO 2014/140644.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

R¹ indica C(CH₃)₂SO₂A', CH₂OSO₂A', C(CH₃)₂OH, -[C(R³)₂]_nHet¹, o 1-metilsulfonyl-cicloprop-1-ilo,

R² indica Het², NR³(CH₂)_nHet², OHet², Ar¹, CONHHet³, COHet³ o CONHA,

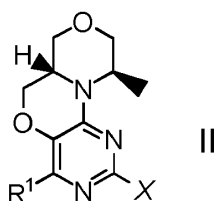
R³ indica H o A',

Het¹ indica imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por COOH, COOA', CH₂OH, CH₂OA' o A,

Het² indica 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, piridilo, triazolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo o 1,3-dihidro-2λ⁶-2,2-dioxo-1-benzotiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A', -[C(R³)₂]_nOR³, CONH₂, SO₂fenilo, bencilo, CN, -[C(R³)₂]_nNH₂, -[C(R³)₂]_nNHA, oxetanil-NH- y/o NHCOA,

Het³ indica triazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o pirrolidinilo cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por -[C(R³)₂]_nOR³, -[C(R³)₂]_nNH₂ o =O,

- Ar¹ indica fenilo monosustituido por $-[C(R^3)_2]_nOR^3$, imidazolilo, $-[C(R^3)_2]_nNH_2$, pirazolilo, aziridinilo u oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o monosustituido por $-[C(R^3)_2]_nOR^3$ o $-[C(R^3)_2]_nNH_2$,
- 5 A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br y/o en que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por grupos O y/o NH,
- A' indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- N indica 0, 1, 2 o 3,
- 10 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.
- 15 El término solvatos de los compuestos pretende significar aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza atractiva mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.
- Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales.
- El término derivados farmacéuticamente aceptables pretende significar, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos de profármaco.
- 20 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse, o hacerse reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En determinadas
- 25 realizaciones, profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos del ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH).
- 30 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico.
- Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:
- 35 tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno.
- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.
- 40 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.
- Estas son de manera particularmente preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.
- "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica u acuosa.
- 45 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque
- a)
- un compuesto de fórmula II



en la que R¹ tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y X indica Cl o Br,

se hace reaccionar

5 con un compuesto de fórmula III



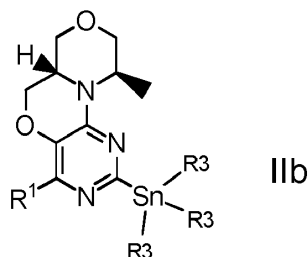
en la que R² tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y L indica H, un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

o

10 b)

un compuesto de fórmula IIb



en la que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y R³ indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,

15 se hace reaccionar

con un compuesto de fórmula III



en la que R² tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y X indica Cl, Br o I,

20 y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación, los radicales R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se establezca explícitamente otra cosa.

25 A' indica alquilo, este está no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

30 A indica de manera muy particularmente preferible alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A indica preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃.

- A' indica alquilo, este está no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C. A' preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.
- R¹ preferiblemente indica C(CH₃)₂SO₂CH₃, CH₂OSO₂CH₃, C(CH₃)₂OH, -[C(R³)₂]_nHet¹ o 1-metilsulfonil-cicloprop-1-ilo; lo más preferiblemente C(CH₃)₂SO₂CH₃ o C(CH₃)₂OH.
- 5 R² preferiblemente indica Het².
- R³ preferiblemente indica H o CH₃, lo más preferiblemente H.
- El piridilo sustituyente heterocíclico = piridinilo.
- Het¹ preferiblemente indica imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por COOH o COOCH₃.
- 10 Het¹ preferiblemente más indica triazolilo que está no sustituido o monosustituido por COOH o COOCH₃.
- Het² preferiblemente indica 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está mono- o disustituido por Hal, -[C(R³)₂]_nNH₂ y/o -[C(R³)₂]_nNHA.
- Het² indica más preferiblemente 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo o bencimidazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por Hal, NHCOA', -[C(R³)₂]_nNH₂ o -[C(R³)₂]_nNHA'.
- 15 A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí.
- Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden producirse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.
- 20 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas I a II, que se ajustan a la fórmula I y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en las que
- | | | |
|-------|------------------|--|
| en Ia | R ¹ | indica C(CH ₃) ₂ SO ₂ A' o C(CH ₃) ₂ OH; |
| en Ib | R ¹ | indica C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃ , CH ₂ OSO ₂ CH ₃ , C(CH ₃) ₂ OH, -[C(R ³) ₂] _n Het ¹ o 1-metilsulfonil-cicloprop-1-ilo; |
| en Ic | R ¹ | indica C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃ o C(CH ₃) ₂ OH; |
| en Id | R ² | indica Het ² ; |
| en Ie | R ³ | indica H; |
| en If | A | indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por OH y/o F, |
| en Ig | Het ¹ | indica imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por COOH o COOCH ₃ ; |
| en Ih | Het ² | indica 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridinilo, 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales es mono- o disustituido por Hal, -[C(R ³) ₂] _n NH ₂ y/o -[C(R ³) ₂] _n NHA, |
| en Ii | R ¹ | indica C(CH ₃) ₂ SO ₂ A' o C(CH ₃) ₂ OH; |
| | R ² | indica Het ² , |
| | Het ² | indica 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridinilo, 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, OH, -[C(R ³) ₂] _n NH ₂ , -[C(R ³) ₂] _n NHA, oxetanil-NH- y/o NHCOA, |
| | A | indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por OH y/o F, |
| | A' | indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C, |
| | Hal | indica F, Cl, Br o I, |
| | n | indica 0, 1, 2 o 3; |

en Ij	R ¹	indica C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃ , CH ₂ OSO ₂ CH ₃ , C(CH ₃) ₂ OH, -[C(R ³) ₂] _n Het ¹ o 1-metilsulfonil-cicloprop-1-ilo,
	R ²	indica Het ² ,
	R ³	indica H,
	Het ²	indica 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridinilo, 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, OH, -[C(R ³) ₂] _n NH ₂ , -[C(R ³) ₂] _n NHA, oxetanil-NH- y/o NHCOA,
	A	Indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por OH y/o F,
	A'	indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
	Hal	indica F, Cl, Br o I,
	n	indica 0, 1, 2 o 3;
en Ik	R ¹	indica C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃ o C(CH ₃) ₂ OH,
	R ²	indica Het ² ,
	R ³	indica H,
	Het ²	indica 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridinilo, 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales es mono- o disustituido por Hal, -[C(R ³) ₂] _n NH ₂ y/o -[C(R ³) ₂] _n NHA,
	A	indica indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por OH y/o F,
	A'	indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
	Hal	indica F, Cl, Br o I,
	n	indica 0, 1, 2 o 3;
en II	R ¹	indica C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃ ,
	R ²	indica Het ² ,
	R ³	indica H,
	Het ²	indica 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridinilo, 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridinilo o bencimidazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por Hal, NHCOA', -[C(R ³) ₂] _n NH ₂ o -[C(R ³) ₂] _n NHA',
	A'	indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
	Hal	indica F, Cl, Br o I,
	n	indica 0 o 1;

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

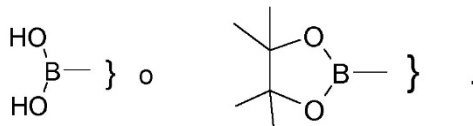
Los compuestos más preferidos según la invención son "A1", "A20", "A11", "A15", "A13", "A29", "A24" y "A34".

- 5 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación, además, se preparan mediante métodos conocidos per se, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en los trabajos convencionales, tales como Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser preciso en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse
- 10 uso en el presente documento de variantes conocidas per se que no se mencionan en el presente documento en mayor detalle.

Los compuestos de partida de fórmula II y III se conocen generalmente. Si son novedosos, sin embargo, pueden prepararse mediante métodos conocidos per se.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

En los compuestos de la fórmula III, L preferiblemente indica H,



- 5 Este acoplamiento en general se lleva a cabo a temperatura elevada usando un catalizador de paladio, una base y un disolvente inerte. Se puede encontrar una descripción general de los catalizadores y las reacciones en la bibliografía. [véase, por ejemplo, S. Kotha et al., *Tetrahedron* 2002, 58, 9633-9695; T. E. Barder et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4685-4696]. El catalizador preferido en esta reacción es tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0). La base preferida es carbonato de sodio empleado como una disolución acuosa. La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción, tales como 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), o en agua o en mezclas de estos disolventes. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de 1,4-dioxano y agua o acetonitrilo y agua. La reacción en general se realiza a temperaturas entre +100°C y +250°C, preferiblemente a +110°C a +150 °C. El calentamiento se ve afectado por un dispositivo de microondas monomodo. Las reacciones en general se discurren bajo una atmósfera de gas inerte, preferiblemente bajo argón.
- 10
- 15 El grupo azaindol preferiblemente se protege durante las etapas de reacción por medio de un grupo de fenilsulfonilo. Este grupo preferiblemente se separa con Cs₂CO₃ en CF₃CH₂OH/THF.

Sales farmacéuticas y otras formas

- Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I se incluyen asimismo. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes:
- 20
- 25 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galacturato (a partir de ácido mucico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetonato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmitato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.
- 30
- 35
- 40

- Además, las sales de bases de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y potasio y las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambiador iónico básico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicalohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)etilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.
- 45
- 50

- Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógenos básicos pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y
- 55

terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C_1-C_4), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenitilo. Pueden prepararse compuestos tanto solubles en agua como en aceite según la invención usando tales sales.

- 5 Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetonato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

- 10 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales se corresponden por lo demás con las respectivas formas de base libre de las mismas.

15 Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

- 20 Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

- 30 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente sentido pretende significar un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que no tenía anteriormente e incluso puede tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que habitualmente aparece de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que forme parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de fórmula I puede usarse de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de fórmula I en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como 3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a su preparación sencilla y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida in vivo aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de fórmula I puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También puede incorporarse deuterio (^2H) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto cinético primario del isótopo. El efecto cinético primario del isótopo es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez está provocado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado da como resultado habitualmente una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por tanto, provoca una reducción en la velocidad en la rotura del enlace limitante de la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de silla de montar a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las razones de distribución de productos pueden verse alteradas sustancialmente. Como explicación: si está unido deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras conserva las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomales hepáticos in vitro disponibles actualmente proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo, se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida in vivo ($t_{1/2}$), concentración al máximo efecto terapéutico ($C_{\max}$), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en cuanto a aclaramiento, dosis y costos de materiales reducidos.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples posibles sitios de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o la totalidad de estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten una determinación favorable y precisa del grado en que la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta un 100% como resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo del estado tratado, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que generalmente se conoce en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades diferenciadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente del principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un aroma, conservante, dispersante y colorante pueden estar presentes asimismo.

Se producen cápsulas preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y rellenando con la misma vainas de gelatina conformadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento tras haberse tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, asimismo pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerante de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de preparación de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se pegue a los moldes de colada de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse asimismo solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isosteárilicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Pueden formarse liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles tales como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli(óxido de etileno), polilisina, sustituido con radicales palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como emplastos independientes para un contacto estrecho y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio

activo puede administrarse a partir del emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

5 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para dar una pomada, el principio activo puede emplearse o bien con una base de crema parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se toma el tabaco en polvo, es decir, mediante inhalación rápida por medio de los conductos nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de una sola dosis o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que solo es necesario la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones de inyección preparadas según la receta a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

35 No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en última instancia, lo determina el médico o veterinario encargado. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y de manera particularmente típica en el intervalo de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está habitualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

45 Puede lograrse un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

50 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones,

y

(b) un cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto, por ejemplo, puede comprender ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y una cantidad efectiva de un principio activo del medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

10 “Tratar”, tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

15 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer o estados metabólicos.

20 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe ATR en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la tanquirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de ATR en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificaciones unitarias para tanto administración oral como parenteral.

USO

25 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos en el tratamiento del cáncer.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer.

30 Sin embargo, la presente invención abarca los compuestos para su uso de la fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento o la prevención del cáncer,

35 También se abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por ATR o un estado inducido por ATR en un mamífero, en el que en este método se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita tal tratamiento.

La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarla el experto en la técnica sin excesivo esfuerzo.

40 La presente invención específicamente se refiere a compuestos de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas razones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de modulación del ATR desempeña un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para e uso para la inhibición de ATR.

45 Los cánceres representativos para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.

50 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer.

De manera particularmente preferible, la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o en alternancia con la administración de al menos otro agente farmacológico activo.

5 Los compuestos dados a conocer de fórmula I pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer para los fines de tratar el cáncer.

10 El tratamiento anticancerígeno definido anteriormente puede aplicarse como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I dados a conocer en el presente documento, cirugía o radioterapia o terapia medicinal convencional. Tal terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

15 Tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocuaona;

apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

Tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidratado, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

20 lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes alterantes del ADN

tales como amrubicin, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina;

ansacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de topoisomerasa

25 Tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecano, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

Tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

30 fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

Tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur;

35 doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Antibióticos anticancerígenos

Tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina;

aclarubicina, peplomycin, pirarubicina;

Hormonas/antagonistas

Tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol;

45 acolbifeno, danazol, deslorelina, epitioestanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de aromatasa

Tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Inhibidores de cinasa de molécula pequeña

- 5 tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores

tales como metoxsaleno³;
porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

- 15 tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Citocinas

20 tales como aldesleucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvecina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

Conjugados de fármacos

- 25 tales como denileucina diftito, ibritumomab tiuxetan, iobenguano 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;

cintredicina besudotox, edotreotídeo, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnécio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

Vacunas

Tales como sipuleucel³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Misceláneos

alitretoína, bexaroteno, bortezomib, everolimús, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolimús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat;

- 35 celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valspodar, gendicina⁴, picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, Immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

Inhibidores de PARP

Olaparib, Veliparib.

- 40 ¹**Prop. INN** (Denominación Común Internacional Propuesta)
²**Rec. INN** (Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas)
³**USAN** (Nombre Adoptado en los Estados Unidos)
⁴**no INN**.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación:

- ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl_3 (cloroformo deuterado), CD_3OD (metanol deuterado), CH_3CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropil-etilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), $\text{DMSO-}d_6$ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (diéter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetilamonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), MgSO_4 (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), NaHCO_3 (bicarbonato de sodio), NaBH_4 (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), Pd dba (Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)), $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$ (Diclorobis(triciclohexilfosfin)paladio(II)), TA (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta), Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno).

Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Se registró ^1H -RMN en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o en uno de 500 MHz, usando la señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en ppm en relación con la señal de disolvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para ^1H -RMN en $\text{DMSO-}d_6$). Los datos de ^1H -RMN se notifican tal como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (simplete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

Se obtuvieron los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación (tiempo de retención dado) tal como sigue.

Método A: 1 min A al 99%. En 2.5 min a partir de A 99% a B al 100 %. Seguido por 1.5 min B al 100 % y 1 min A al 99 %. Columna Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4.6mm; detección 220 nm (Disolvente A: H_2O (TFA al 0.1 %), Disolvente B: ACN (TFA al 0.1%)

Método A: Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm); A-TFA al 0.1% en H_2O , B-TFA al 0.1% en ACN: Flujo - 2.0 mL/min.

Se proporcionan los datos de CLEM proporcionados en los ejemplos con tiempo de retención, pureza y/o masa en m/z. Se obtuvieron los resultados tal como sigue: Espectro de masas: CL/EM Waters ZMD (ESI) o Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 (fuente de iones: Electropulverización (modo positivo) o Waters Acquity H Class SQD; Exploración: 100-1000 m/z; Fragmentación-voltaje: 60 V; Gas-temperatura: 300°C, DAD: 220 nm. Velocidad de flujo: 2.4 ml/min. El divisor usado redujo la velocidad de flujo después del DAD para la EM a 0,75 ml/min; Columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; Disolvente: Calidad LiChrosolv de la empresa Merck KGaA o tal como se menciona en el método.

Método A: Columna: XBridge C8 (50 x 4.6mm); A-TFA al 0.1% en H_2O , B- TFA al 0.1% en ACN: Flujo-2.0ml/min; Columna: XBridge C8 (50X4.6mm 3.5Um, +modo ve.

Método B: Columna: XBridge C8 (50 x 4.6mm); A-0.1 % NH_4HCO_3 en H_2O , B-ACN: Flujo- 1.0 mL/min.

Método C: Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6mm; Disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; Disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%, Flujo: 3,3 ml/min; Gradiente: en el plazo de 2 min a partir de B al 0% a B al 100%.

Método D: Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6; Flujo: 2.0 ml/min; Disolvente A: Agua + TFA al 0,1%; Disolvente B: Acetonitrilo + TFA al 0,1%; WL: 220 nm, Gradiente: en el plazo de 0.2 min a partir de B al 0% al 1% y en el plazo de 3.6 min: a partir de B al 1% a B al 100%, seguido por 0.4 min B al 100% .

Método E: Columna Kinetex EVO-C 18 1,7 μm 50-2,1 mm; Disolvente A: H_2O + HCOOH al 0,05%, B: MeCN + HCOOH al 0,04%; Flujo: 0,9 ml/min; Gradiente 1% -> B al 100%: 0 -> 1,0 min | B al 100%: 1,0 -> 1,3 min.

Método F: Columna: BEH C-18 2,1-50 1,7 μm ; temp. de la columna: 40°C, disolvente A: agua + HCOOH al 0,1%, disolvente B acetonitrilo + HCOOH al 0,08%; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 0 min B al 4%, en 1 min hasta B al 100%, hasta 1.3 min B al 100%, hasta 1.4 min a B al 4%, hasta 2 min B al 4%.

Se realizó HPLC preparativa en un instrumento Agilent 1200. Columna: Chromolith prep RP 18e Merck KGaA. Fase móvil: Ácido fórmico al 0.1% en agua / ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo.

Cromatografía en columna preparativa en fase normal.

Se realiza la química de microondas en un reactor de microondas monomodo Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

Ensayo de ATR/ATRIP Cinasa - Medición de la Inhibición de ATR/ATRIP

Se determinó el valor de IC_{50} mediante un ensayo enzimático de ATR/ATRIP. El ensayo comprende dos etapas: la reacción enzimática y la etapa de detección. En primer lugar, se incubaba una mezcla de proteína ATR/ATRIP (Ataxia Telangiectasia y proteína relacionada con Rad3/proteína que interactúa con ATR), el compuesto en cuestión en diferentes concentraciones, p53 como proteína sustrato y trifosfato de adenosina (ATP) en el tampón de ensayo. ATR fosforila p53 a Ser15 y otros residuos. Luego se detecta la cantidad de p53 fosforilada usando anticuerpos específicos y la tecnología de ensayo TR-FRET.

En detalle: Se realiza el ensayo enzimático ATR/ATRIP como un ensayo de 384 pocillos basado en TR-FRET- (HTRF™, Cisbio Bioassays). En una primera etapa, ATR / ATRIP recombinante humano purificado (ATR humano, de longitud completa, GenBank ID: Se incuban NM_001184.3, y ATRIP humano, de longitud completa, GenBank ID AF451323.1, coexpresado en una línea celular de mamífero) en tampón de ensayo durante 15 minutos a 22 ° C con compuesto de prueba a diferentes concentraciones o sin compuesto de prueba (como un control negativo) El tampón de ensayo contiene HEPES 25 mM pH 8.0, $Mg(CH_3COO)_2$, 10 mM, $MnCl_2$ 1 mM, BSA al 0.1%, Brij® 35 al 0.01%, y ditiotreitól 5 mM (DTT). Se usan un instrumento Echo 555 (Labcyte) para dispensar las diluciones del compuesto. Luego, en una segunda etapa, p53 humano marcado con cmc recombinante purificado (p53 humano, de longitud completa, GenBank ID: Se añaden BC003596, expresado en células de insecto Sf21) y ATP y la mezcla de reacción se incubaba durante 25 - 35 minutos, normalmente 25 minutos, a 22°C. El volumen de ensayo farmacológicamente relevante es de 5 µl. Las concentraciones finales en el ensayo durante la incubación de la mezcla de reacción son de 0.3 - 0.5 nM, normalmente 0.3 nM, ATR/ATRIP, p53 50 nM, y ATP 0.5 µM. Se detiene la reacción enzimática mediante la adición de EDTA. Se detecta la generación de p53 fosforilada como resultado de la reacción mediada por ATR en presencia de ATP mediante el uso de anticuerpos específicos [marcados con los fluoróforos europio (Eu) como donante y d2 como aceptor (Cisbio Bioassays)] permitiendo FRET. Para este fin, se añaden 2 µl de solución de detención que contiene anticuerpos (HEPES 12.5 mM pH 8.0, EDTA 125 mM, cloruro de sodio 30 mM, fluoruro de potasio 300 mM, Tween-20 al 0.006%, Brij® 35 al 0.005%, anti-fosfo-p53 0.21 nM (Ser15) -Eu anticuerpo, anticuerpo anti-cmyc-d2 15 nM) a la mezcla de reacción. Después del desarrollo de la señal durante 2 horas, se analizan las placas en un lector de microplacas EnVision (PerkinElmer) usando el modo TRF con excitación láser. Tras la excitación del donador de europio a 340 nm, se mide la luz de fluorescencia emitida del receptor d2 a 665 nm así como del donante Eu a 615 nm. La cantidad de p53 fosforilada es directamente proporcional a la razón de las cantidades de luz emitida, es decir, la relación de las unidades de fluorescencia relativas (rfu) a 665 nm y 615 nm. Los datos se procesan empleando el software Genedata Screener. En particular, se determinan los valores de IC_{50} de la manera habitual ajustando una curva de dosis-respuesta a los puntos de datos usando un análisis de regresión no lineal.

IC_{50} = concentración inhibitoria media máxima

ATP = Trifosfato de adenosina

TR-FRET = Transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

HTRF® = Fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea

HEPES = ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-etanosulfónico

$Mg(CH_3COO)_2$ = Acetato de magnesio

$MnCl_2$ = Cloruro de manganeso(II)

BSA = Albúmina Sérica Bovina

EDTA = Tetraacetato de etilendiamina

TRF = Fluorescencia resuelta en el tiempo

Ensayo celular de pCHK1

Chk1 cinasa actúa aguas abajo de ATR y tiene un papel clave en el control del punto de control de daños en el ADN. La activación de Chk1 implica la fosforilación de Ser317 y Ser345 (considerado como el objetivo preferencial para la fosforilación/activación por ATR) y se produce en respuesta a la replicación de ADN bloqueada y determinadas formas de estrés genotóxico. La fosforilación en Ser 345 sirve para localizar Chk1 al núcleo después de la activación del punto de control.

Este ensayo mide una disminución en la fosforilación de Chk1 (Ser 345) en células de adenocarcinoma de colon HT29 después del tratamiento con compuesto e hidroxiaurea (que promueve el estancamiento de la horquilla debido a la depleción de dNTP) y mediante un procedimiento inmunocitoquímico e imágenes de alto contenido.

Para el ensayo, se siembran en placas las células HT29 en medio de cultivo (DMEM con alto contenido de glucosa (sin rojo fenol), Glutamax 2 mM, piruvato 1 mM, FCS al 10% en placas Greiner 384 pocillos, negro, µclear n.º 781090 (2500 células/pocillo/30 µl) e incubado durante al menos 20 horas a 37 ° C, CO2 al 10% y el 90% de humedad relativa. Se añaden de manera simultánea los compuestos de prueba diluidos (1 nM - 30 µM final) e hidroxurea (3 mM final) y se incuban las células durante 4 h a 37°C. Después de la fijación/permeabilización con MeOH al100% (-20°C en frío) y permeabilización con Triton X-100 al 0.2%, se realiza un procedimiento inmunocitoquímico completo usando un anticuerpo anti-pChk1 específico (Señalización Celular, n.º 2348BF) y un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia (Alexa Fluor® 488 cabra anti-conejo F (ab '2)2 fragmento, Invitrogen A11070) y tinción nuclear paralela para el recuento celular.

Se detecta la señal pChk1 nuclear localizada en un lector de alto contenido confocal ImageXpress Ultra y se informa como el % de células positivas (núcleos).

Ensayo celular de gH2AX-TopBP1ER

Se restringe la actividad de ATR a células que se replican y muchos de sus objetivos también pueden fosforilarse por otras PIKK. Estas restricciones han limitado el desarrollo de ensayos celulares selectivos en el pasado. Con el fin de superar estas limitaciones, se utilizó un sistema celular genéticamente desarrollado previamente en el cual ATR, y solo ATR, se puede activar a voluntad en cada célula (Toledo et al Genes Dev. 22, 297-302 2008). En este sistema, la adición de 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT), promueve la translocación nuclear de un fragmento de TopBP1 que luego activa ATR. La fosforilación de H2AX que sigue a la adición de 4-OHT en estas células es una lectura directa y selectiva de la actividad de ATR, que no está influenciada por el resto de PIKK. Se ha usado esta propiedad en una selección para los compuestos con capacidad inhibidora de ATR. Las células U2OS-TopBP1-ER expresan establemente el dominio de activación de TopBP1 (aa 978-1286) fusionado a un dominio de unión al ligando receptor de estrógenos mutado. Se induce la acumulación nuclear de la proteína de fusión TopBP1-ER-LBD por el antagonista sintético ER 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT) (y no por agonistas ER naturales) que media la activación de ATR específica que es independiente del daño del ADN o del ciclo celular. En el ensayo de fosforilación del sustrato de ATR se detecta H2AX ("gH2AX") en Serina 139 mediante un procedimiento inmuno-citoquímico y obtención de imágenes de alto contenido. Para el ensayo, se siembran en placas las células U2OS-TopBP1-ER en medio de cultivo (DMEM con alto contenido de glucosa (sin rojo fenol), Glutamax 2 mM, piruvato 1 mM, FCS al 10% en placas Greiner 384 pocillos, negro, µclear n.º 781090 (4000 células/pocillo/30 µl) e incubado durante al menos 20 horas a 37 ° C, CO2 al 10% y el 90% de humedad relativa. Se añaden de manera simultánea los compuestos de prueba diluidos (1 nM - 30 µM final) y 4-OHT (1 mM final) y se incuban las células durante 2 h a 37°C. Después de la fijación con formaldehído al 4% y permeabilización con Triton X-100 al 0.2%, se realiza un procedimiento inmunocitoquímico completo usando un anticuerpo anti-gH2AX específico (Millipore 05-636, clon JBW301) y un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia (fragmento F(ab')2 anti-ratón de cabra Alexa Fluor® 488, Invitrogen A11017) y tinción nuclear paralela para el recuento celular. La señal nuclear de gH2AX localizada se detecta en un lector ImageXpress Ultra confocal de alto contenido y se informa como el % de células positivas (núcleos).

Actividad del canal iónico de Kv11.1 (hERG)

En este ensayo, se investiga un posible efecto *in vitro* de los compuestos de prueba en la corriente del canal iónico Kv11.1 (hERG) que media la corriente de potasio cardíaca (IKr) rectificadora retardada, de activación rápida. El ensayo se realiza con una línea celular de riñón embrionario humano transfectada Kv11.1 (hERG) estable (HEK293) mediante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje de células completas realizada a temperatura ambiente.

La quinidina bloqueadora de canales iónicos Kv11.1 (hERG) se usa como compuesto de referencia. Los efectos de los compuestos de prueba y quinidina se normalizan con respecto al control del vehículo correspondiente. Las grabaciones de células completas se llevan a cabo con un dispositivo de registro electrofisiológico de fijación de voltaje automatizado Patchliner™, Nanion Technologies, Múnich). De este modo, las mediciones de registro electrofisiológico de fijación de voltaje se realizan en chips recubiertos de silicato con un orificio de un diámetro definido Las disoluciones, suspensión celular y compuestos se aplican mediante una aguja de pipeta laminada con teflón a través de canales de laminado de silicato microfluídico. Se usan los amplificadores de registro electrofisiológico de fijación de voltaje comerciales (EPC10, HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, Alemania) para las grabaciones de registro electrofisiológico de fijación de voltaje. Se mantienen las células HEK293 que expresan establemente el gen hERG a -80 mV. Se mide la inhibición del estado estacionario de la corriente de potasio Kv11.1 (hERG) debido a la aplicación del compuesto de prueba/referencia usando un patrón de pulso con amplitudes fijas: 51 ms / -80 mV, 500 ms / +40 mV, 500 ms / -40 mV, 200 ms / -80 mV. Se repite el protocolo de voltaje específico de hERG a intervalos de 10 s. La corriente de fuga se resta por una resta de fuga de P4. Se resuspenden células en la disolución de registro electrofisiológico de fijación de voltaje extracelular (EC) y se aplican en el chip. Después de atrapar la célula, el EC se intercambia por la disolución de potenciador de sello (SE) para mejorar el procedimiento de sellado. Cuando se alcanza toda la configuración de la célula, la aplicación de CE elimina el potenciador del sello. La grabación se inicia en EC durante 1,5 min. Luego se aplica DMSO (control del vehículo, DMSO al 0.1%) y la corriente de control se mide durante 3 minutos. Después del control de la corriente en estado estable, el compuesto de prueba se aplica dos veces a la misma concentración y la corriente de la cola se mide durante 3,5 minutos cada una. Para la determinación de una relación de concentración, el compuesto de prueba se aplica como una curva de concentración-respuesta acumulativa y cada concentración se mide durante 5 minutos. El compuesto de referencia quinidina se trata de la misma manera. El efecto sobre la actividad del canal iónico Kv11.1 (hERG) se juzga a partir de la amplitud de la corriente de la cola monitoreada a -40 mV (intensidad de interés, COI). Los resultados se calculan a partir de los últimos rastros actuales registrados. Los cambios en la actividad del canal iónico Kv11.1 (hERG) entre el valor de

control, definido como la actividad del canal iónico Kv11.1 al 100% (hERG), la aplicación de prueba compuesta y la aplicación de quinidina se informa como cambio porcentual del valor de control de COI. Se recoge una alícuota de prueba compuesta para la verificación de concentración durante la grabación. La muestra se mide inmediatamente por HPLC y el compuesto final de concentración dentro del ensayo se calcula según una curva de calibración.

5 Datos farmacológicos

Tabla 1

inhibición (CI ₅₀) de ATR-ATRIP;			
Ensayo celular de pCHK1			
Ensayo celular de gH2AX-TopBP1-ER			
N.º de compuesto	ATR-ATRIP CI ₅₀ [M]	pCHK1 CI ₅₀ [M]	gH2AX-TopBP1-ER CI ₅₀ [M]
"A1"	xxxx	xxx	xx
"A2"	xx		
"A3"	x		
"A4"	xxx		
"A5"	xx		
"A6"	xxxx	xx	xx
"A7"	xxx	x	x
"A8"	xxx	x	
"A9"	xxxx	xx	x
"A10"	xx	xx	x
"A11"	xxxx	xx	x
"A12"	xx		
"A13"	xxxx	xx	xx
"A14"	xx		
"A15"	xxxx	xxx	xxx
"A16"	xx		
"A17"	x		
"A18"	xxx		
"A19"	x		
"A20"	xxxx	xx	xx
"A21"	xxxx	x	xx
"A22"	xx		
"A23"	xxx	xx	x
"A24"	xxxx	xx	x
"A25"	xxxx	xx	x
"A26"	xxxx	xx	xx
"A27"	xxxx	xxx	

ES 2 788 348 T3

"A28"			
"A29"	xxxx	xx	
"A30"			
"A31"			
"A32"			
"A33"			
"A34"	xxxx	xx	
"A35"			
"A36"			
"A37"	xxxx	x	
"A38"	o		
"A39"	xxxx	xx	
"A40"	xxx		
"A41"	xxxx		
"A42"	xxx	xx	
"A43"	x		
"A44"	xxxx	x	
"A45"	xx		
"A46"	xxxx	xx	
"A47"	o		
"A48"	o		
"A49"	o		
"A50"			
"A51"	o		
"A52"			
"A53"	o		
"A54"	o		
"A55"	xx		
"A56"	o		
"A57"	o		
"A58"	o		
"A59"			
"A60"	xx		
"A61"	o	o	
"A62"	o		

ES 2 788 348 T3

"A63"	o	o	
"A64"	o	o	
"A65"	o		
"A66"	xx		
"A67"	xx	o	
"A68"	o		
"A69"	xx	x	
"A70"	xx		
"A71"	x		
"A72"	xxxx	x	
"A73"	xxxx	xx	
"A74"	xx	xx	
"A75"	xx		
"A76"	xx		
"A77"	xx		
"A78"	xx	x	
"A79"	xx		
"A80"	x		
"A81"	xxx	x	
"A82"	xx		
"A83"			
"A84"			
"A85"			
"A86"			
"A87"	xx		
"A88"	xx		
"A89"	xxx		
"A90"	xxx	xx	
"A91"	xxxx	x	
"A92"			
"A93"	xxx	xx	

ATR-ATRIP:

xxxx: < 1 nM xxx: 1-10 nM xx: 10-100 nM x: 100-500 nM o: 500-30000

pCHK1:

xxx: < 10 nM xx: 10-100 nM x: 100-1000 nM o: 1000-30000

gH2AX-TopBP1-ER:

xxx: <10 nM xx: 10-100 nM x: 100-1000 nM

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

De manera sorprendente e inesperada, un grupo (R)metilo en el núcleo 8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetra-deca-2,4,6-trieno mejora significativamente las potencias de ATR celular.

5

Tabla 2

Ejemplo	pCHK1 Cl ₅₀ [M]	gH2AX-TopBP1-ER Cl ₅₀ [M]
Documento WO 2014/140644 Ejemplo 66	6.40E-08	6.90E-07
"A26"	2.5E-08	3.7E-08
Documento WO 2014/140644 Ejemplo 11	1.10E-08	8.90E-08
"A15"	2.90E-09	7.40E-09

Además, los 5-amino azaindoles disminuyen el valor de hERG Ki que da como resultado el riesgo de seguridad mejorado.

Tabla 3

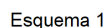
Ejemplo	pCHK1 Cl ₅₀ [M]	hERG Ki [M / %efecto a conc]
Documento WO 2014/140644 Ejemplo 16	2.30E-07	1.6E-5 (-65 % efecto a 30 µM y -30 % efecto a 10 µM)
"A13"	2.00E-08	6.5E-6 (-55 % efecto a 10 µM)
"A1"	6.20E-09	> 3E-5 (-50 % a 30 µM)
"A20"	3.60E-08	> 1E-5 (-19 % efecto a 10 µM)

10

Síntesis

Las entidades químicas según la fórmula general (I) se preparan usando métodos sintéticos convencionales, o según las rutas descritas en el Esquema 1.

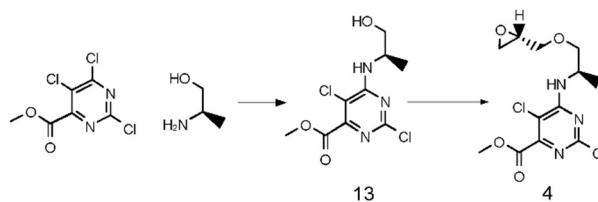
Esquema 1:



5

15

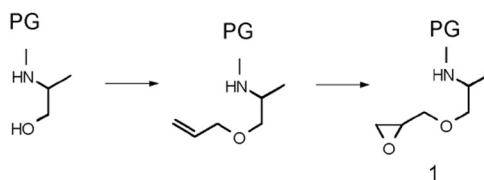
Esquema 2:



Esquema 2

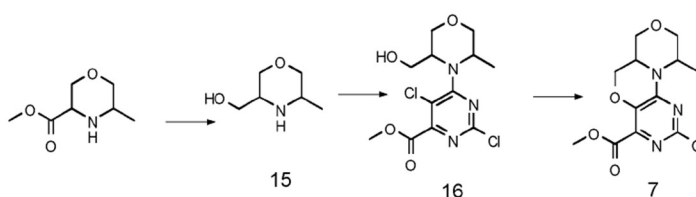
Partiendo el reemplazo nucleófilo del derivado de cloropirimidina con (2R)-2-aminopropan-1-ol a 13 con o sin adición de una base, seguido por la reacción con [(2R)-oxiran-2-il]metilo activado, como éster (S)-1-oxiranilmetílico del ácido 3-nitro-bencenosulfónico.

- 5 Alternativamente puede sintetizarse el producto intermedio 1 partiendo del aminopropanol protegido tal como se resume en el Esquema 3

Esquema 3:

Esquema 3

- 10 Alternativamente puede sintetizarse el producto intermedio 7 partiendo de la morfolina tal como se resumen en el Esquema 4.

Esquema 4:

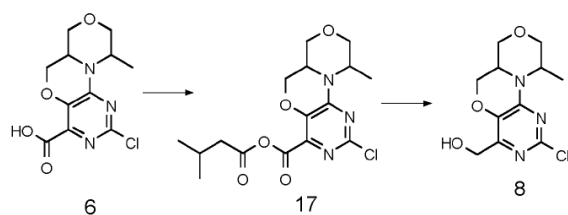
Esquema 4

Puede reducirse el derivado de éster-morfolina en el alcohol 15 con una fuente de hidruro como NaBH₄ o LiAlH₄. Después del acoplamiento con una cloropirimidina bajo reemplazo nucleófilo o condiciones de Buchwald Hartwig, puede aislarse el producto intermedio 16. La ciclación a 7 es posible en condiciones básicas.

15

También puede sintetizarse el producto intermedio 8 mediante reducción del ácido carboxílico 6, tal como se resume en el Esquema 5.

Esquema 5:

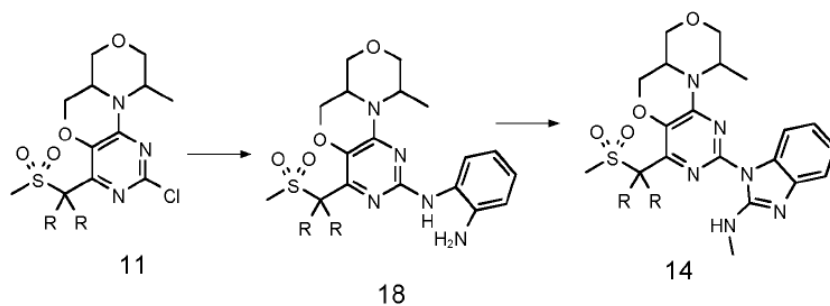


Esquema 5

Puede convertirse el ácido carboxílico 6 en un éster activo 17 y luego reducirse en el alcohol 8.

Alternativamente pueden sintetizarse derivados debencimidazol tal como se describe en el Esquema 6.

Esquema 6:



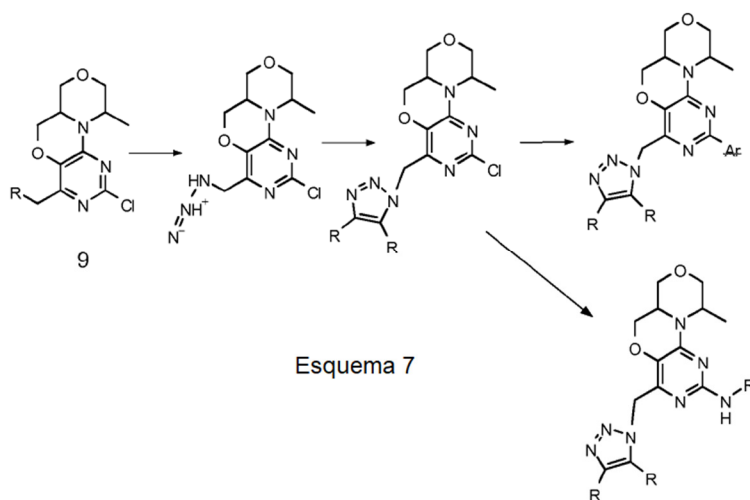
Esquema 6

5

Puede convertirse la clorpirimidina 11 bajo reemplazo nucleófilo o condiciones de Buchwald Hartwig en amina 18. El cierre del anillo en 14 es posible después de la reacción con isotiocianato de metilo.

Pueden sintetizarse derivados de triazol tal como se resume en el Esquema 7

Esquema 7:

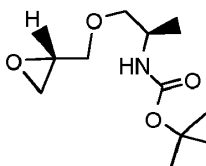


Esquema 7

10

Síntesis de productos intermedios

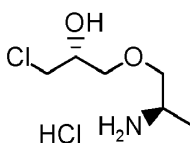
Boc-(R)Me-1: éster butilico del ácido [(R)-1-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-etil]-carbámico



5

Se suspendió Boc-D-Alaninol (10,88 g; 60,849 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano seco (600,00 ml; 7405,764 mmol; 121,71 eq.) y se enfrió hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (3,00 g; 125,010 mmol; 2,05 eq.). Después de 15 min se añadió 3-nitrobencenosulfonato de (S)-glicidilo (14,28 g; 57,461 mmol; 0,94 eq.) y se agitó durante 6 h con enfriamiento y durante 14 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el precipitado con diclorometano. Después de la eliminación del disolvente del filtrado, se purificó el precipitado mediante cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo. Se aisló el producto como un aceite amarillo (11,79g; 82,1%). CLEM (método E): 0.61 min (pureza del 82.1 %); [MH⁺] 132m/z;

(R)-Me-2: Clorhidrato de (R)-1-((R)-2-amino-propoxi)-3-cloro-propan-2-ol

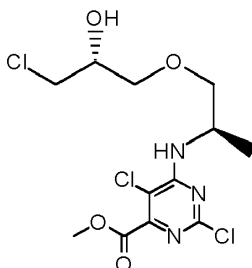


10

Se disolvió éster terc-butílico del ácido [(R)-1-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-etil]-carbámico (11,79 g; 49,956 mmol; 1,00 eq.) en [1,4]dioxano (100,00 ml; 1,169 mol; 23,40 eq.) y se añadió cloruro de hidrógeno (disol. 4 M en dioxano) (75,00 ml; 300,000 mmol; 6,01 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se aisló el producto después de la eliminación del disolvente como un aceite (10,50 g, 99,9 %); CL/EM: (método E): 0,15 min (pureza del 97%); [MH⁺] 167.9.

15

(R)-Me- 3: éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-2-((R)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico

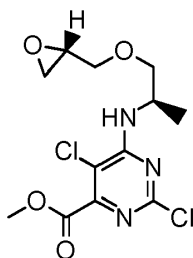


20

A una disolución de clorhidrato de (R)-1-((R)-2-amino-propoxi)-3-cloro-propan-2-ol (10,50 g; 49,903 mmol; 1,06 eq.) en 2-propanol (140,00 ml; 1831,101 mmol; 38,78 eq.) se le añadió N-etildisopropilamina (24,00 ml; 141,127 mmol; 2,99 eq.) y se agitó la disolución durante 5 minutos. Se añadió éster metílico del ácido 2,5,6-tricloropirimidin-4-carboxílico (11,40 g; 47,213 mmol; 1,00 eq.) y se agitó la mezcla de reacción 2 h a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con HCl 2 N (300 ml) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida y se liofilizaron proporcionando un aceite amarillo (20.11g, 93,3%); CL/EM: 0,69 min (pureza del 86.1 %); (M+H) 371.9 m/z.

25

(R)-Me-4: Éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-1-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico



30

Se disolvió éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-2-((R)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (20,11 g; 44,038 mmol; 1,00 eq.) en acetonitrilo (150,00 ml; 2871,897 mmol; 65,21 eq.) y carbonato de cesio (29,00 g; 89,004 mmol; 2,02 eq.) y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Tras el filtrado y lavado con acetonitrilo, se evaporó el disolvente del filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/ acetato de

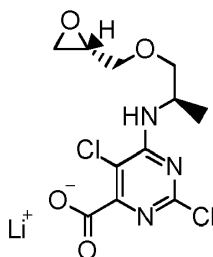
etilo) produciendo el producto como un aceite marrón (10.38g, 68.7 %); CLEM (método E): 0.69 min (pureza del 98 %); [MH⁺] 336,00 m/z.

Alternativamente, se sintetizó el producto intermedio (R)-Me-4 tal como sigue:

5 Se combinaron éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-2-((R)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (917,00 mg; 1,95 mmol; 100,00 % en moles), carbonato de potasio (0,22 ml; 3,90 mmol; 200,00 % en moles) y acetonitrilo (4,00 ml; 76,58 mmol; 3929,36 % en moles) y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente y 14 h a 70°C. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo sólido con acetonitrilo. Se evaporó el disolvente del filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo) produciendo el compuesto del título (376mg, 57,4 %);

10 CLEM (método C): 1.517 min (pureza del 100%); [MH⁺] 336,1 m/z.

Li-(R)-Me-5: Litio del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-1-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico



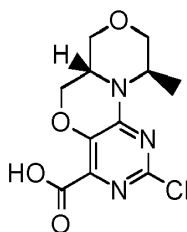
15 Se suspendió éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-1-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (10,38 g; 30,877 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (60,00 ml; 740,576 mmol; 23,98 eq.) y se añadió hidróxido de litio (905,00 mg; 37,034 mmol; 1,20 eq.). Se agitó la mezcla de reacción 4 h a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto como un sólido incoloro (10.28 g, 99.3%);

CLEM (método c): 0.58 min (pureza del 97,9 %); [MH⁺] 322,00 m/z.

Na-(R)-5: Ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-1-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico sódico:

20 Se disolvió éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-2-((R)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (980,61 mg) en tetrahidrofurano (20,00 ml), se añadió hidróxido de sodio (199,99 mg) y se agitó la mezcla 5 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío produciendo el producto como un sólido marrón (1.085g, cuant.); CLEM (método E): 0.62min (pureza del 100%); [MH⁺] 322 m/z.

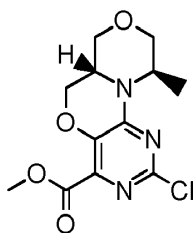
(R)-Me-6: Ácido (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico



25 Se disolvió litio del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-1-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (10,28 g; 30,676 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (250,00 ml; 3085,735 mmol; 100,59 eq.), se añadió gota a gota 2-metil-propan-2-ol-litio (disol. 1,0 M en THF) (61,50 ml; 61,500 mmol; 2,00 eq.) a 0°C. Después de 4 horas, se dejó que la disolución de reacción se calentara hasta TA y se agitó otros 2 días. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado hasta pH ~2, se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se aisló el producto como un sólido beige (9.00 g, 65.5 %, espuma beige);

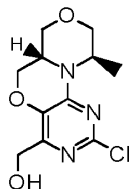
30 CLEM (método E): 0.51 min (pureza del 63,8 %); [MH⁺] 286,2 m/z.

(R)-Me-7: Éster metílico del ácido (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico



5 Se disolvió ácido (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico (9,00 g; 20,099 mmol; 1,00 eq.) en metanol (250,00 ml; 6163,785 mmol; 306,67 eq.) y se añadió ácido sulfúrico (8,60 ml; 161,339 mmol; 8,03 eq.). Se agitó la mezcla de reacción amarilla durante 14 h a 50°C. Se concentró parcialmente la mezcla de reacción a presión reducida y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto como un sólido blanquecino (4.3 g, 69.6%); CLEM (método E): 0.581 min (pureza del 97,5 %); [MH⁺] 300,00 m/z.

(R)-Me-8: ((5R,8aS)-3-Cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-metanol



10

Se disolvió éster metílico del ácido (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico (4,30 g; 13,989 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (135,00 ml; 1,666 mol; 119,12 eq.), se añadió borohidruro de litio (disolución 2.0 M en THF) (10,50 ml; 21,000 mmol; 1,50 eq.) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente.

15

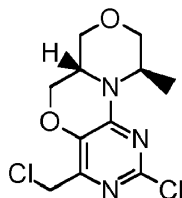
Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo el producto como un sólido blanquecino (3.85g, 97.7%); CLEM (método E): 0.51min (pureza del 96,4%); [MH⁺] 272,00 m/z.

20

Síntesis alternativa del producto intermedio (R)-Me-8 ((5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-metanol: Se disolvió ácido (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico (28,19 g) en tetrahidrofurano (200,00 ml) y se añadió cloroformiato de isobutilo (14,75 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (15,72 ml) disuelta en tetrahidrofurano (15,00 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción. Se añadió gota a gota borohidruro de litio (disol. 2 M en THF) (161,96 ml) a la disolución y se agitó la mezcla durante 14 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió disolución de cloruro de amonio (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de cloruro de amonio saturada y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido incoloro; CLEM (método E): 0.51 min (pureza del 99%), [MH⁺] 272.1 m/z.

25

Cl-(R)-Me-9: (5R,8aS)-3-Cloro-1-clorometil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno

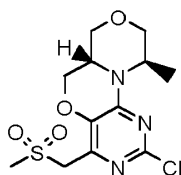


30

Se disolvió ((S)-3-cloro-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-metanol en diclorometano (35,00 ml; 0,548 mol; 40,12 eq.), se añadió cloruro de tionilo (3,00 ml; 41,355 mmol; 3,03 eq.) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió de nuevo cloruro de tionilo (0,99 ml; 13,660 mmol; 1,00 eq.) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se neutralizó el residuo con disolución de NaHCO₃ saturada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica unificada una vez con agua desionizada y se secó sobre Na₂SO₄. Se aisló el producto como un sólido amarillo (3.955g, 82.2%); CLEM (método E): 0.70 min (pureza del 82,4%); [MH⁺] 290 m/z.

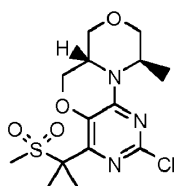
35

(R)-Me-10: (5R,8aS)-3-Cloro-1-metanosulfonilmetil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



Se suspendió (5R,8aS)-3-cloro-1-clorometil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (3,95 g; 11,218 mmol; 1,00 eq.) en propan-2-ol (25,00 ml; 326,982 mmol; 29,15 eq.), se añadió ácido metano-sulfínico sódico (1,50 g; 14,693 mmol; 1,31 eq.) y se agitó durante 4 h a 80 °C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se trató con agua desionizada, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó una vez con la fase orgánica unificada con agua desionizada y se secó sobre Na₂CO₃. Después de la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto como un sólido incoloro (3.53 g, 92.3%); CLEM (método E): 0.56 min (pureza del 97,9%); [MH⁺] 334,00 m/z.

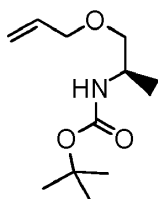
Di-Me-(R)-Me-11: (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



Se disolvió (5R,8aS)-3-cloro-1-metanosulfonylmetil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (6,08 g; 17,432 mmol; 1,00 eq.) en N,N-dimetil-formamida (50,00 ml; 643,008 mmol; 36,89 eq.) y se añadió terc-butilato de potasio (2,55 g; 22,725 mmol; 1,30 eq.) con enfriamiento de baño con hielo y después de 10 min se añadió yodometano (1,45 ml; 23,292 mmol; 1,34 eq.) y se agitó durante 1 h con enfriamiento de baño con hielo inicialmente. Entonces se añadió de nuevo terc-butilato de potasio (2,55 g; 22,725 mmol; 1,30 eq.) con enfriamiento de baño con hielo y después de 10 min se añadió de nuevo yodometano (1,45 ml; 23,292 mmol; 1,34 eq.) y se agitó durante 1 h inicialmente con enfriamiento de baño con hielo. Se vertió la mezcla de reacción en 300 ml de agua fría y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica unificada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se aisló el producto después de la cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo) como un sólido amarillo (2.69g, 42.6%); CLEM (método E): 0.69 min (pureza del 100%); [MH⁺] 362 m/z.

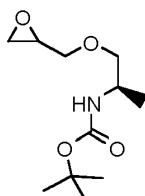
Síntesis alternativa a (R)-Me-6: Ácido (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico

Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-aliloxi-1-metil-etil)-carbámico



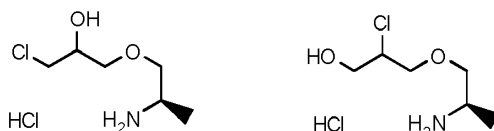
Se suspendió Boc-D-Alaninol (25,00 g; 138,393 mmol; 100,00 % en moles) en hidróxido de sodio (138,38 ml; 4670,754 mmol; 3375,00 % en moles) y se añadió bromuro de alilo (14,82 ml; 166,071 mmol; 120,00 % en moles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 días y entonces se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite incoloro (23.99g, 80.5%); CLEM (método C): [MH⁺] 116.1 m/z.

Éster terc-butílico del ácido ((T)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etil)-carbámico



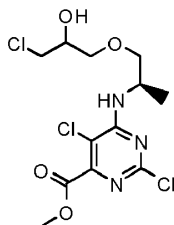
- 5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-aliloxi-1-metil-etil)-carbámico (10,76 g; 50,000 mmol; 100,00 % en moles) en diclorometano (100,00 ml; 1566,000 mmol; 3132,00 % en moles) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (18,49 g; 75,000 mmol; 150,00 % en moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con diclorometano. Se extrajo el filtrado con disolución de hidrogenosulfito de sodio y con disolución de carbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó produciendo el producto como un aceite incoloro (11.286g, 87.8%); CLEM (método C): [MH⁺] 132.2 m/z.

Clorhidrato de 1-((R)-2-amino-propoxi)-3-cloro-propan-2-ol y clorhidrato de 3-((R)-2-amino-propoxi)-2-cloro-propan-1-ol



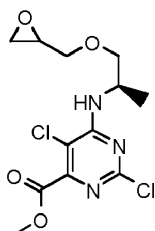
- 10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido ((R)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etil)-carbámico (8,99 g; 35,000 mmol; 100,00 % en moles) en dioxano (179,63 ml; 2,100 mol; 6000,00 % en moles) y se trató con cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano) (35,00 ml; 140,000 mmol; 400,00 % en moles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y se eliminó el disolvente a vacío produciendo el producto como una mezcla regioisomérica como un aceite amarillo (10.65 g, 80.5%); CLEM (método C): 1.400 min; [MH⁺] 168.1 m/z.

- 15 **Éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico**



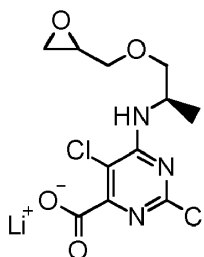
- 20 A una disolución de 1-((R)-2-amino-propoxi)-3-cloro-propan-2-ol clorhidrato y 3-((R)-2-amino-propoxi)-2-cloro-propan-1-ol clorhidrato (10,65 g; 52,157 mmol; 100,00 % en moles) en 2-propanol (156,48 ml; 2046,654 mmol; 3924,00 % en moles) se le añadió N-etildiisopropilamina (26,61 ml; 156,472 mmol; 300,00 % en moles) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió éster metílico del ácido 2,5,6-tricloro-pirimidin-4-carboxílico (12,59 g; 52,157 mmol; 100,00 % en moles) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano y HCl 1 N. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (benceno de petróleo / acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite amarillo (10.8 g, 52 %); CLEM (método C): 1.52 min (pureza del 94,1%); [MH⁺] 372,00 m/z.

- 25 **Éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-((R)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico**



- 30 Se disolvió éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(R)-2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (10,82 g; 27,321 mmol; 100,00 % en moles) en acetonitrilo (72,53 ml; 1388,730 mmol; 5083,00 % en moles) y se añadió carbonato de cesio (4,37 ml; 54,642 mmol; 200,00 % en moles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2,75 h. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con acetonitrilo y se concentró el filtrado a presión reducida y se secó a vacío produciendo el producto como un sólido marrón (9.95 g, 87.9%); CLEM (método C): 1.51 min (pureza del 81,1%); [MH⁺] 336,00 m/z.

Litio del ácido 2,5-dicloro-6-((R)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico

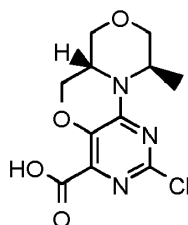


5

Se disolvió éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-((R)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico (4,97 g; 12,000 mmol; 100,00 % en moles) en tetrahidrofurano (24,12 ml; 297,720 mmol; 2481,00 % en moles) y se añadió hidróxido de litio (351,89 mg; 14,400 mmol; 120,00 % en moles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h.

Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente del filtrado a vacío produciendo el producto como un sólido ocre (4.671g, 90.9%, sólido ocre); CLEM (método C): 1.07 min (pureza del 76.6); [MH⁺] 322.10 m/z.

Producto intermedio 6: Ácido (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico

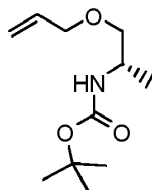


10

Se disolvió litio del ácido 2,5-dicloro-6-((R)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico (4,67 g; 10,906 mmol; 100,00 % en moles) en tetrahidrofurano (120,00 ml; 1481,153 mmol; 13581,16 % en moles) y se añadió terc-butóxido de litio, disolución 1.0 M en tetrahidrofurano (21,81 ml; 21,812 mmol; 200,00 % en moles). Se agitó la reacción a TA durante 3 días. Se extrajo la mezcla de reacción con NaCl saturado, se acidificó la fase acuosa con HCl 2 N y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto como un sólido beige (3.385g, 53.6%); CLEM (método C): 1.10 min (pureza del 49,3%); [MH⁺] 286,00 m/z.

15

Éster terc-butílico del ácido((S)-2-alioxi-1-metil-etil)-carbámico

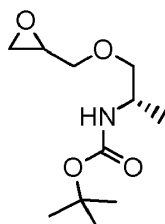


20

Se suspendió n-Boc-D-alaninol (5,00 g; 28,25 mmol; 1,00 eq.) en disolución de hidróxido de sodio min. 32% (28,25 ml; 953,41 mmol; 33,75 eq.) y se añadió bromuro de alilo (3,02 ml; 33,90 mmol; 1,20 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 20 días. Se diluyó la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ciclohexano y acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite incoloro (4.772g, 78.5%); CLEM (método C): 1.63 min (pureza del 100%); [MH⁺] 116,2 m/z.

25

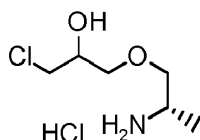
Boc (S)-Me-1: Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etil)-carbámico



A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((S)-2-alioxi-1-metil-etil)-carbámico (3,23 g; 15,00 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (50,00 ml; 782,98 mmol; 52,20 eq.) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (3,88 g; 22,50 mmol; 1,50 eq.) y

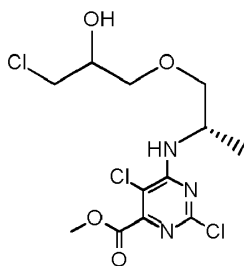
se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1294,24 mg; 7,50 mmol; 0,50 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otras 2 h. se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (776,55 mg; 4,50 mmol; 0,30 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con diclorometano. Se extrajo el filtrado con disolución de hidrogenosulfito de sodio diluida y con disolución de carbonato de sodio diluida. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad produciendo el producto como un aceite incoloro (3.691g, 95.7%); CLEM (método C): 1,40 min (pureza del 94,89%); [MH⁺] 132.1.

(S)-Me-2: Clorhidrato de 1-((S)-2-amino-propoxi)-3-cloro-propan-2-ol



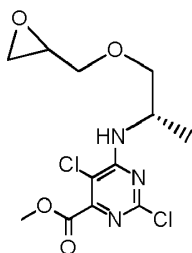
Se disolvió éster butílico del ácido ((S)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etil)-carbámico (3,69 g; 14,36 mmol; 1,00 eq.) en dioxano (73,69 ml; 861,52 mmol; 60,00 eq.) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno (14,36 ml; 57,43 mmol; 4,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida produciendo el producto como un aceite incoloro (3.27g, 102.8%); CLEM (método C): 1,40 min (pureza del 92,16%); [MH⁺] 168.2.

(S)-Me-3: Éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(S)-2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico



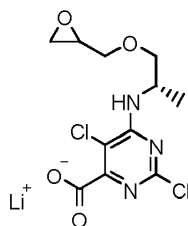
A una disolución de clorhidrato de 1-((S)-2-amino-propoxi)-3-cloro-propan-2-ol (3,27 g; 14,77 mmol; 1,00 eq.) en 2-propanol (44,32 ml; 579,67 mmol; 39,24 eq.) se le añadió N-etildisopropilamina (7,54 ml; 44,32 mmol; 3,00 eq.) y se agitó la disolución durante 5 minutos. Se añadió éster metílico del ácido 2,5,6-tricloro-pirimidin-4-carboxílico (3,57 g; 14,77 mmol; 1,00 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano y HCl 1 N. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite amarillo (2.131g, 30.8%); CLEM (método C): 1.52 min (pureza del 79,63%); [MH⁺] 372,00 m/z.

(S)-Me-4: Éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-((S)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico



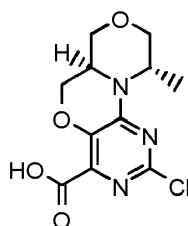
Se disolvió éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-[(S)-2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (2,13 g; 4,55 mmol; 1,00 eq.) en acetonitrilo (11,89 ml; 227,59 mmol; 50,00 eq.) y se añadió carbonato de cesio (0,73 ml; 9,10 mmol; 2,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2,75 h. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con acetonitrilo. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite amarillo (1.052g, 68.3%); CLEM (método C): 1.51 min (pureza del 99,38%); [MH⁺] 336 m/z.

(S)-Me-5: Litio del ácido 2,5-dicloro-6-((S)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico



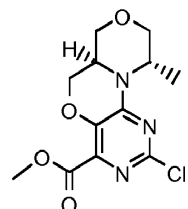
Se suspendieron hidróxido de litio (113,80 mg; 4,66 mmol; 1,50 eq.) y éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-((S)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico (1,05 g; 3,10 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (6,29 ml; 77,62 mmol; 25,00 eq.) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó y se secó el residuo a vacío durante 14 h produciendo el producto como un sólido incoloro (885.7mg, 75.3%); CLEM (método C): 1.08 min (pureza del 86,64%); [MH⁺] 322 m/z.

(S)-Me-6: Ácido (5S,8aR)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico



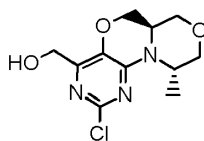
Se disolvió litio del ácido 2,5-dicloro-6-((S)-1-metil-2-oxiranilmetoxi-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico (885,70 mg; 2,34 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (23,68 ml; 292,24 mmol; 125,00 eq.) y se añadió terc-butóxido de litio, disolución 1.0 m en tetrahidrofurano (4,71 ml; 0,06 mmol; 0,03 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días. Se trató la mezcla de reacción con agua y diclorometano. Se acidificó la fase acuosa con HCl 2 N y se extrajo con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida produciendo el producto como un aceite amarillo (508,8 mg, 38,1%); CLEM (método C): 1.10 min (pureza del 50%); [MH⁺] 286 m/z

(S)-Me-7: Éster metílico del ácido (5S,8aR)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico



Se disolvió ácido (5S,8aR)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico (508,80 mg; 0,89 mmol; 1,00 eq.) en metanol (23,48 ml; 578,82 mmol; 650,00 eq.) y se añadió ácido sulfúrico (379,73 µl; 7,12 mmol; 8,00 eq.) se agitó a TA durante 6 días. Se eliminó el disolvente a vacío y se extrajo el residuo con DCM y agua. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas una vez con disolución de NaHCO₃ saturada y dos veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite incoloro (150.5mg, 53.4%); CLEM (método C): 1.32 min (pureza del 94,77%); [MH⁺] 300,1 m/z.

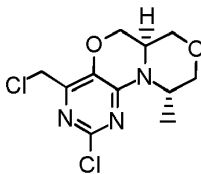
(S)-Me-8: ((5S,8aR)-3-Cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-metanol



Se disolvió éster metílico del ácido (5S,8aR)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico (150,00 mg; 0,47 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (7,46 ml; 92,06 mmol; 194,04 eq.) y se enfrió la disolución en un baño de hielo. Bajo nitrógeno, se añadió disolución 2.0 M de borohidruro de litio en THF (355,84 µl; 0,71 mmol; 1,50 eq.) y se agitó la disolución de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución de cloruro de amonio saturada a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas

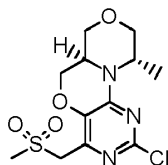
combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron produciendo el producto como un aceite incoloro (177 mg, 128%); CLEM (método C): 1.17 min (pureza del 93,22%); [MH⁺] 272,1 m/z.

Cl-(S)-Me-9: (5S,8aR)-3-Cloro-1-clorometil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



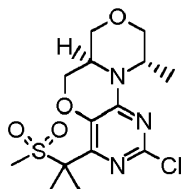
5 A una disolución de ((5S,8aR)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-metanol (177,00 mg; 0,61 mmol; 100,00 % en moles) en diclorometano (4,85 ml; 75,89 mmol; 12500,00 % en moles) se le añadió cloruro de tionilo (88,09 µl; 1,21 mmol; 200,00 % en moles) y se agitó la disolución a TA durante 14 h. Se añadió cloruro de tionilo (44,05 µl; 0,61 mmol; 100,00 % en moles) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 6 h. Se añadió de nuevo cloruro de tionilo (44,05 µl; 0,61 mmol; 100,00 % en moles) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se añadió cloruro de tionilo para la síntesis (176,18 µl; 2,43 mmol; 400,00 % en moles) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (500,00 µl; 7,83 mmol; 1289,57 % en moles) y se añadió cloruro de tionilo para síntesis (100,00 µl; 1,38 mmol; 227,04 % en moles) y se agitó la disolución a TA durante 2 horas. Se añadieron diclorometano y acetato de isopropilo. Se eliminaron mediante filtración el precipitado y se lavaron con poco diclorometano. Se evaporó el filtrado y se tomó en agua y acetato de etilo. Se añadió disolución de NaHCO₃ saturada hasta alcanzar un valor de pH neutro. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto (45 mg, 25%). CL/EM: (área de porcentaje) 98.323 %; Tr 1.534 min; (M+H) 290.2.

20 **(S)-Me-10: (5S,8aR)-3-Cloro-1-metanosulfonilmetil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno**



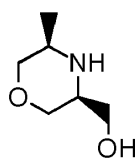
25 Se suspendió (5S,8aR)-3-cloro-1-clorometil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (96,9 mg) en 2-propanol (1,00 ml; 13,08 mmol; 4014,87 % en moles) y se añadió metanosulfonato de sodio (50,86 mg; 0,42 mmol; 130,00 % en moles). Se agitó la suspensión a 80° durante 3 días. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite gris (63.1 mg, 55.2%); CLEM (método E): 0.56 min (pureza del 95,2%); [MH⁺] 334,1 m/z.

(S)-Me-11: (5S,8aR)-3-cloro-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



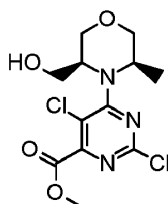
30 Se disolvió (5S,8aR)-3-cloro-1-metanosulfonilmetil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (63,10 mg; 0,18 mmol; 1,00 eq.) en DMF (2,00 ml; 25,72 mmol; 142,92 eq.). Con enfriamiento con hielo, se añadieron gota a gota terc-butilato de potasio (26,25 mg; 0,23 mmol; 1,30 eq.) y yodometano (14,56 µl; 0,23 mmol; 1,30 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en 4 mL de agua fría y se agitó durante 30 minutos. Se eliminó mediante filtración la suspensión amarilla clara resultante y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el producto como un aceite incoloro (51.3 mg, 67%); CLEM (método E): 0.97 min (pureza del 85%); [MH⁺] 362,1 m/z.

(cis)-5-Metil-morfolin-3-il)-metanol



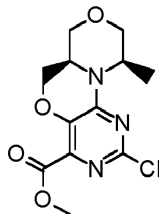
Se suspendió clorhidrato de ácido cis-5-metilmorfolin-3-carboxílico (7,00 g; 36,616 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (200,00 ml; 2,469 mol; 67,42 eq.), se enfrió hasta 0°C. A esta temperatura se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio, disolución 1 M en tetrahidrofurano (80,00 ml; 80,000 mmol; 2,18 eq.) en el plazo de 30 min. y se agitó a 0°C durante 1,5 h y durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua con enfriamiento. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite y se lavó con THF. Se concentró el filtrado a presión reducida, se extrajo con diclorometano y se concentró a presión reducida produciendo el producto como un aceite rojo (7.78g, cuant); CLEM (método E): 0.27 min (pureza del 100%); [MH⁺] 132,1 m/z.

Éster metílico del ácido cis-2,5-dicloro-6-(3-hidroximetil-5-metil-morfolin-4-il)-pirimidin-4-carboxílico



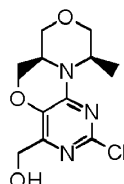
Se disolvieron éster metílico del ácido 2,5,6-tricloro-pirimidin-4-carboxílico (5,00 g; 20,086 mmol; 1,00 eq.), (cis)-5-metil-morfolin-3-il)-metanol (4,30 g; 31,798 mmol; 1,58 eq.) en 2-propanol (50,00 ml; 653,965 mmol; 32,56 eq.) y se añadió N-etildiisopropilamina (6,85 ml; 40,280 mmol; 2,01 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante tres días. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto como un sólido amarillo (657 mg, 7%); CLEM (método C): Tr 1.434 min; (M+H) 336.

Éster metílico del ácido cis-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico



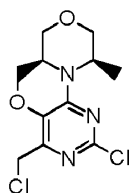
Se disolvió éster metílico del ácido 2,5-dicloro-6-((S)-3-hidroximetil-5-metil-morfolin-4-il)-pirimidin-4-carboxílico (607,00 mg; 1,244 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (7,50 ml; 92,572 mmol; 74,41 eq.) y se añadió terc-butóxido de litio (150,00 mg; 1,874 mmol; 1,51 eq.). Se agitó la mezcla de reacción 3 h a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución de ácido clorhídrico acuoso 2 N, se lavó la disolución acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica unificada una vez con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el producto como un sólido beige; CLEM (método C): 1.328 min, [MH⁺] 300.1 m/z.

((S)-3-Cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-metanol



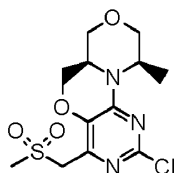
Se disolvió éster metílico del ácido (S)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico (180,00 mg; 0,542 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofuran (2,00 ml; 24,686 mmol; 45,57 eq.), seguido por la adición de borohidruro de litio, 2 M en THF (300,00 µl; 0,600 mmol; 1,11 eq.) a 0°C. Se agitó la disolución durante 2 h a temperatura ambiente y entonces se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente a vacío produciendo el producto como un sólido incoloro; (158,00 mg; 80,9 %) CLEM (método C): Tr 1.185 min (pureza del 96 %); [MH⁺] 272.1 m/z.

(S)-3-Cloro-1-clorometil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



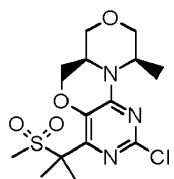
Se suspendió ((cis)-3-cloro-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-metanol en diclorometano (3,00 ml; 0,047 mol; 80,70 eq.) y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (84,50 µl; 0,001 mol; 2,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción 2 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío produciendo el producto como un sólido beige. (188,00 mg; cuant.); CLEM: (método C): Tr 1.556 min (pureza del 90 %); [MH⁺] 290.2 m/z.

(cis)-3-Cloro-1-metanosulfonilmetil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno



Se disolvió (cis)-3-cloro-1-clorometil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno (188,00 mg; 0,616 mmol; 1,00 eq.) en 2-propanol (2,50 ml; 0,033 mol; 53,12 eq.) y se añadió metanosulfonato de sodio (100,00 mg; 0,833 mmol; 1,35 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a 80°C. Se añadió metanosulfonato de sodio (26,00 mg; 0,216 mmol; 0,35 eq.) y se agitó durante 14 h a 80°C. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el producto como un sólido incoloro (118,00 mg; 0,338 mmol; 54,9 %); CLEM (método C): Tr 1.283 min (pureza del 96 %); [M+H] 334 m/z.

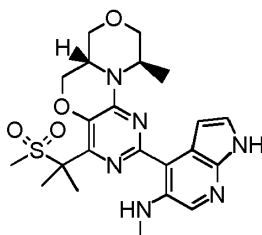
(cis)-3-Cloro-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno



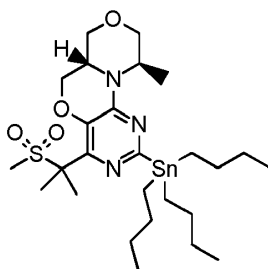
Se disolvió (cis)-3-cloro-1-metanosulfonilmetil-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno (118,00 mg; 0,338 mmol; 1,00 eq.) en DMF (1,25 ml; 16,075 mmol; 47,57 eq.) y se enfrió hasta 0°C y se añadió terc-butilato de potasio (50,00 mg; 0,446 mmol; 1,32 eq.). Después de 10 min se añadió yodometano (27,50 µl; 0,442 mmol; 1,31 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadió terc-butilato de potasio (50,00 mg; 0,446 mmol; 1,32 eq.) y se agitó durante 10 min y se añadió yodometano (27,50 µl; 0,442 mmol; 1,31 eq.) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se extinguió la disolución de reacción con agua y se eliminó mediante filtración el precipitado y se lavó con agua y se secó durante 14 h en un secador de vacío a 50°C. Se extrajo el filtrado con diclorometano, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificaron los residuos combinados mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el producto como un sólido amarillo (72,50 mg); CLEM: (método C) Tr 1.524 min; [MH⁺] 362.1 m/z.

Ejemplo 1

Preparación de {4-[(S)-1-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-5-(R)-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-5-il}-metil-amina ("A1")

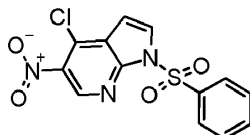


(5R,8aS)-1-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-3-tributylestanil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno



Se suspendieron (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno (937,00 mg; 2,590 mmol; 0,52 eq.) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin)dichloropaladio(ii) (355,00 mg; 0,501 mmol; 0,10 eq.) en 1,4-dioxano (12,00 ml; 140,287 mmol; 28,05 eq.) y se añadió bis(tributiltina) (2,55 ml; 5,046 mmol; 1,01 eq.) y se calentó una h a 160°C en el microondas. Se añadieron otros bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin)dichloropaladio(ii) (90,00 mg; 0,127 mmol; 0,03 eq.) y bis(tributiltina) (2,55 ml; 5,046 mmol; 1,01 eq.) se calentaron durante 1 h a 160°C en el microondas. Se añadió otra bis(tributiltina) (2,55 ml; 5,046 mmol; 1,01 eq.) y se calentó durante 1 h a 160°C en el microondas. Se purificó el compuesto mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo un sólido incoloro (0.788g, 23%). CLEM (método E): 1.15 min (pureza del 90,1%); [MH⁺] 618,2 m/z.

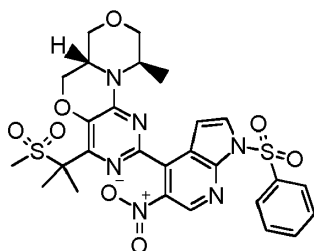
1-Bencenosulfonyl-4-cloro-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Se disolvió 4-cloro-1-bencenosulfonyl-7-azaindol (3,85 g; 13,125 mmol; 0,47 eq.) en diclorometano (50,00 ml; 782,970 mmol; 28,09 eq.) y nitrato de tetrametilamonio (6,00 g; 42,306 mmol; 1,52 eq.) se añadió a 0°C. A esta disolución se añadió anhídrido trifluoroacético (5,85 ml; 42,058 mmol; 1,51 eq.) y se agitó durante 6 h a 0°C. Entonces se añadió anhídrido trifluoroacético (2,90 ml; 20,850 mmol; 0,75 eq.) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en diclorometano, se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo el producto después de la recristalización en metanol como un sólido amarillo (5.74 g, 57.9 %, cristales amarillos); CLEM (método E): 0.86 min (pureza del 94,9 %); [MH⁺] 338,00 m/z.

Ejemplo 1.1.1.1

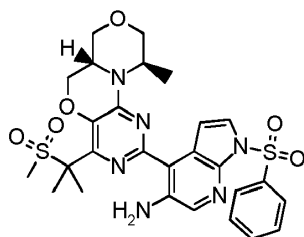
(5R,8aS)-3-(1-Bencenosulfonyl-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno



Se disolvieron (5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-3-tributilestananil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno (785,00 mg; 1,147 mmol; 1,00 eq.) y 1-bencenosulfonyl-4-cloro-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (470,00 mg; 1,321 mmol; 1,15 eq.) en DMF (2,45 ml; 31,552 mmol; 27,50 eq.). Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Pd al 15,2%, 80,53 mg; 0,115 mmol; 0,10 eq.) y se agitó durante 14 h a 90 °C. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo 0.493g (67.2%) como una espuma amarilla; CLEM (método E): 0.89 min (pureza del 98,4 %); [MH⁺] 629,00 m/z.

Ejemplo 1.1.1

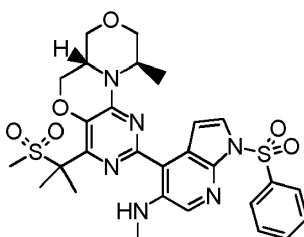
1-Bencenosulfonyl-4-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamina



Se disolvió (5R,8aS)-3-(1-benzenesulfonyl-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-yl)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (490 mg, 779 mmol) en THF (10 ml) y se añadió esponja de níquel (0.5 g) e hidrogenó durante 14 h a temperatura ambiente. Después de la filtración, se eliminó el disolvente a vacío y se obtuvo el producto como un sólido amarillo (0.495g, 103.4 %, espuma sólida amarilla); CLEM (método C): 1.70 min (pureza del 95,9 %); [MH⁺] 599,3 m/z.

Ejemplo 1.1

(1-Benzenesulfonyl-4-((S)-1-[1-((R)-metanosulfonyl)-1-metil-etil]-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)-metil-amina



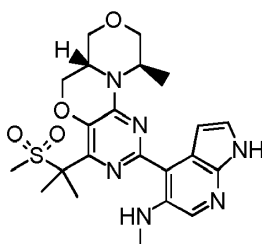
10

A una disolución de 1-benzenesulfonyl-4-((S)-1-[1-((R)-metanosulfonyl)-1-metil-etil]-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (61,09 mg; 0,10 mmol; 100,00 % en moles) en ácido fórmico (100,00 µl; 2,65 mmol; 2650,73 % en moles) se le añadió formaldehído, disolución 1 M en ácido fórmico (100,00 µl; 0,10 mmol; 100,00 % en moles), se calentó hasta 100°C y se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano y con NaHCO₃ saturado se ajustó el pH a neutro y se extrajo con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto (0.27g, 41%); CLEM (método C): 1.817 min (pureza del 93 %); [MH⁺] 613,3 m/z.

15

Preparación de 4-[(S)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-(R)-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-yl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)-metil-amina ("A1")

20



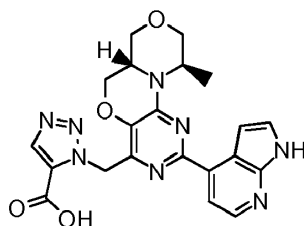
A una disolución de (1-benzenesulfonyl-4-((S)-1-[1-((R)-metanosulfonyl)-1-metil-etil]-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triazafenantren-3-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)-metil-amina (131 mg) en tetrahydrofurano (2 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) y carbonato de cesio (246 mg). Se calentó la suspensión hasta 100° y se agitó durante 14 h a esta temperatura. Luego se agitó la mezcla de reacción a 30°C durante 3 días. Se diluyó la disolución de reacción con diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol y diclorometano) produciendo (46 mg) del compuesto del título como un sólido amarillo; CLMC (método C): 1.18 min (pureza del 100%); [MH⁺] 473.3 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 4.71 (qd, J = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

25

30

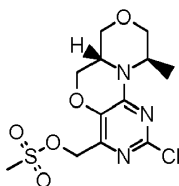
Ejemplo 2

Preparación de ácido 3-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-yl)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A2")



Ejemplo 2.1.1.1

Éster (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetílico del ácido metanosulfónico



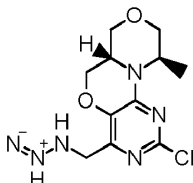
5

10

Se disolvió ((5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triazafenantren-1-il)-metanol (260,000 mg; 0,9569 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (20,000 ml; 313,1880 mmol; 327,28 eq.) y se añadió trietilamina (198,975 µl; 1,4354 mmol; 1,50 eq.). A 5°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (96,417 µl; 1,2440 mmol; 1,30 eq.) en diclorometano (5,000 ml; 78,2970 mmol; 81,82 eq.) y se agitó durante 3 horas. Se diluyó la disolución de reacción con diclorometano y se extrajo con agua y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se obtuvo el producto después de la eliminación del disolvente a vacío como un sólido verde (346 mg, 103.4%); CLEM (método F): 0.98 min (pureza del 100%); 350.00 m/z.

Ejemplo 2.1.1

(10S,14R)-4-cloro-14-metil-6-[(2λ⁴-triaz-2-in-1-il)metil]-8,12-dioxo-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trieno



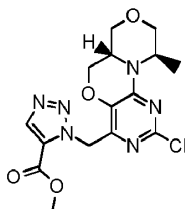
15

20

Se disolvió éster (5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetílico del ácido metanosulfónico (346,000 mg; 0,9892 mmol; 1,00 eq.) en DMF (10,000 ml; 128,6015 mmol; 130,01 eq.). Se añadió azida de sodio (173,801 µl; 4,9458 mmol; 5,00 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (n-heptano/acetato de etilo) produciendo un sólido incoloro (210 mg, 71.1%); CLEM (método F): 1.06min (pureza del 100%); [MH⁺] 297 m/z.

Ejemplo 2.1

Éster metílico del ácido 3-((5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triazafenantren-1-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



25

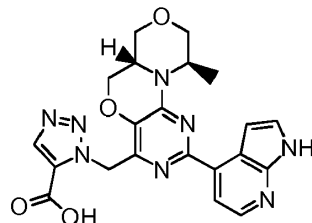
Se disolvió (10S,14R)-4-cloro-14-metil-6-[(2λ⁴-triaz-2-in-1-il)metil]-8,12-dioxo-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trieno (105,000 mg; 0,3515 mmol; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (5,000 ml; 0,0585 mol; 166,30 eq.) y se añadieron cloruro de pentametilciclopentadienilbis(trifenilfosfin)rutenio(II) (2,451 µl; 0,0070 mmol; 0,02 eq.) y metilacetilencarboxilato (44,326 mg; 0,5272 mmol; 1,50 eq.).

30

Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna

(n-heptano/acetato de etilo) produciendo un sólido marrón (39mg, 29.1%); CLEM (método F): 1.03min (pureza del 100%); [MH⁺] 381,1 m/z.

Preparación de ácido 3-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A2")



5

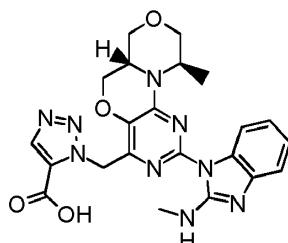
10

15

Se disolvieron éster metílico del ácido 3-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (18,000 mg; 0,0473 mmol; 1,00 eq.), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (13,085 mg; 0,0520 mmol; 1,10 eq.), fosfato de potasio (45,834 mg; 0,1891 mmol; 4,00 eq.) y Pd(PCy₃)₂Cl₂ (2,792 mg; 0,0038 mmol; 0,08 eq.) en dioxano (1,500 ml; 17,5359 mmol; 370,97 eq.) y se añadió agua (375,000 µl; 20,8160 mmol; 440,36 eq.) y se agitaron durante 14 h a 90°C. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) produciendo un sólido amarillo (5mg, 23.6%); CLEM (método F): 0.81 min (pureza del 100%); [MH⁺] 449.2 m/z; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.72 (qd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 4H), 3.73 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 3

Ácido 3-[(5R,8aS)-5-metil-3-(2-metilamino-benzoimidazol-1-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A3")



20

25

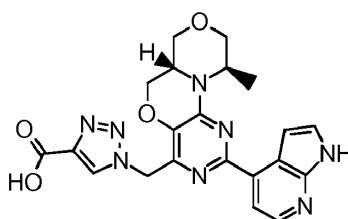
30

Se disolvieron éster metílico del ácido 3-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (18,000 mg; 0,0473 mmol; 1,00 eq.), Tris(dibencilideneacetona)-dipaladio(0) (8,657 mg; 0,0095 mmol; 0,20 eq.), dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (9,014 mg; 0,0189 mmol; 0,40 eq.) y (1H-bencimidazol-2-il)-metil-amina (7,323 mg; 0,0473 mmol; 1,00 eq.) en dioxano (3,000 ml; 35,0718 mmol; 741,94 eq.). Se añadió terc-butoxido de litio (5,966 µl; 0,0662 mmol; 1,40 eq.) y se agitó durante 14 h a 90°C. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) produciendo un sólido amarillo (6mg, 26.6%); CLEM (método F): 0.86 min (pureza del 100%); [MH⁺] 478.2 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.50 (dd, *J* = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 0H), 2.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).

Ejemplo 4

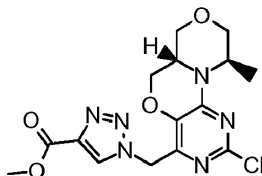
Ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A4")

35



Ejemplo 4.1

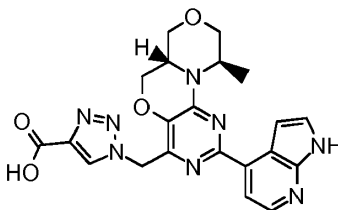
Éster metílico del ácido 1-((5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



- 5 Se suspendió (10S,14R)-4-cloro-14-metil-6-[(2λ⁴-triaz-2-en-1-il)metil]-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trieno (105,000 mg; 0,3515 mmol; 1,00 eq.) en agua (1,500 ml; 83,3333 mmol; 237,09 eq.) y terc-butanol (2,000 ml; 21,0464 mmol; 59,88 eq.). Luego se añadieron (0,002 ml; 0,2812 mmol; 0,80 eq.), polvo pentahidratado de sulfato de cobre(II) (4,912 μl; 0,0703 mmol; 0,20 eq.) y metilacetilencarboxilato (59,102 mg; 0,7030 mmol; 2,00 eq.). Se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo.
- 10 Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (n-heptano/acetato de etilo) produciendo un sólido marrón (128mg, 95.6%);

CLEM (método F): 0.96 min (pureza del 100%); [MH⁺] 381,1 m/z.

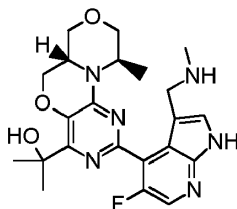
Preparación de ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A4")



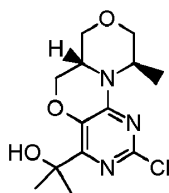
- 15 Se disolvieron éster metílico del ácido 1-((5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (64,000 mg; 0,1681 mmol; 1,00 eq.), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (46,525 mg; 0,1849 mmol; 1,10 eq.), fosfato de potasio (162,965 mg; 0,6723 mmol; 4,00 eq.) y Pd(PCy₃)₂Cl₂ (9,925 mg; 0,0134 mmol; 0,08 eq.) en dioxano (3,000 ml; 35,0718 mmol; 208,67 eq.) y agua (750,000 μl; 41,6320 mmol; 247,70 eq.). Se agitó la reacción a 90°C durante 14 h. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se aisló el precipitado y se secó a vacío obteniendo el producto como un sólido marrón (65 mg, 86.2%); CLEM (método F): 0.83 min (pureza del 100%); [MH⁺] 449.2 m/z; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (sa, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 2H), 4.75 (qd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 3H), 3.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
- 25

Ejemplo 5

2-[(5R,8aS)-3-(5-Fluoro-3-metilaminometil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A5")

Ejemplo 5.1.1

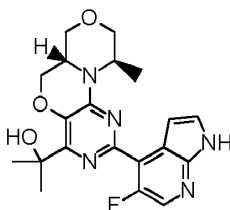
2-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol



- 5 Se disolvió éster metílico del ácido(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-carboxílico (1,85 g; 6,000 mmol; 100,00 % en moles) en tetrahidrofurano (25,42 ml; 313,800 mmol; 5230,00 % en moles) y se añadió cloruro de metilmagnesio (disolución en tetrahidrofurano) (6,00 ml; 18,000 mmol; 300,00 % en moles) y se agitó la reacción durante 50 min a temperatura ambiente. Se distribuyó la mezcla de reacción entre THF y disolución de NaCl saturada. Se filtró el precipitado resultante, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se calentó el residuo en MTBE, se dejó que se enfriara, se retiró y se lavó con MTBE. Se obtuvo el producto como un sólido incoloro (1.774g, 89.4%); CLEM (método C): 1.49 min (pureza del 90,6%); [MH⁺] 300,1 m/z.

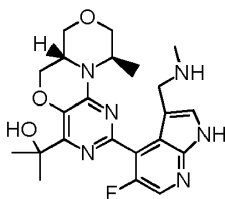
Ejemplo 5,1

- 10 2-[(5R,8aS)-3-(5-Fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A7")



- 15 Se suspendieron 2-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (330,85 mg; 1,000 mmol; 100,00 % en moles), 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirroló[2,3-b]piridina (502,11 mg; 1,200 mmol; 120,00 % en moles) e hidrogenocarbonato de sodio (100,81 mg; 1,200 mmol; 120,00 % en moles) en DMF (2,00 ml; 25,720 mmol; 2572,00 % en moles) y agua (1,00 ml; 55,490 mmol; 5549,00 % en moles). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (14,04 mg; 0,020 mmol; 2,00 % en moles) y se agitó a 80°C durante 14 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido amarillo (130.9 mg, 31.0%); CLEM (método C): 1.31 min (pureza del 94,7%); [MH⁺] 400,3 m/z.
- 20

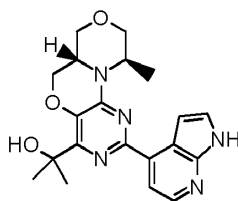
Preparación de 2-[(5R,8aS)-3-(5-Fluoro-3-metilaminometil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triazafenantren-1-il]-propan-2-ol ("A5")



- 25 Se disolvió 2-[(5R,8aS)-3-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (42,18 mg; 0,10 mmol; 100,00 % en moles) en una disolución del 33% en peso de metilamina en etanol (373,46 µl; 3,00 mmol; 3000,00 % en moles) y se agitó durante 3 horas a 80°C. Se añadió disolución al 33% en peso de metilamina en etanol (373,46 µl; 3,00 mmol; 3000,00 % en moles) y se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a 100°C. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto mediante HPLC preparativa produciendo un sólido amarillo (13.5mg, 26.9%); CLEM (método C): 1.17 min (pureza del 97.2%); [MH⁺] 443.3 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H, formiato), 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 3H), 3.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
- 30

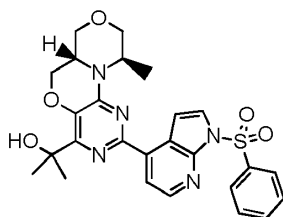
Ejemplo 6

- 35 2-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A6")



Ejemplo 6,1

2-[(5R,8aS)-3-(1-bencenosulfonil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol



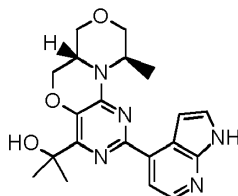
5

10

Se suspendieron 2-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (165,43 mg; 0,500 mmol; 100,00 % en moles), 1-bencenosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (242,69 mg; 0,600 mmol; 120,00 % en moles) e hidrogenocarbonato de sodio (50,40 mg; 0,600 mmol; 120,00 % en moles) en DMF (3,00 ml; 38,580 mmol; 7716,00 % en moles) y agua (749,99 µl; 41,620 mmol; 8324,00 % en moles). Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (7,02 mg; 0,010 mmol; 2,00 % en moles). Se agitó la reacción a 80°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua. Se eliminó mediante filtración el precipitado resultante y se lavó con agua obteniendo el producto como un sólido beige (270 mg, 86.9%); CLEM (método C): 1.88 min (pureza del 83,9%); [MH⁺] 522,2 m/z.

15

Preparación de 2-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A6")



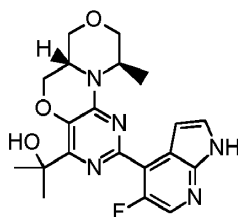
20

25

Se suspendieron 2-[(5R,8aS)-3-(1-bencenosulfonil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (270,00 mg; 0,434 mmol; 100,00 % en moles) y carbonato de cesio (104,31 µl; 1,303 mmol; 300,00 % en moles) en 2,2,2-trifluoro-etanol (868,64 µl; 11,983 mmol; 2759,00 % en moles) y tetrahidrofurano (868,76 µl; 10,723 mmol; 2469,00 % en moles) y se agitó la mezcla a 80°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó la disolución madre hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol / diclorometano) produciendo el producto como un sólido incoloro (90 mg, 54%); CLEM (método C): 1.32 min (pureza del 99.4%); [MH⁺] 382.2 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.77 (qd, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.71 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 7

2-[(5R,8aS)-3-(5-Fluoro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A7")

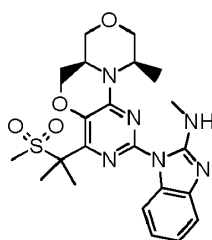


30

Se suspendieron 2-((5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-propan-2-ol (330,85 mg; 1,000 mmol; 100,00 % en moles), 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (502,11 mg; 1,200 mmol; 120,00 % en moles) e hidrogenocarbonato de sodio (100,81 mg; 1,200 mmol; 120,00 % en moles) en DMF (2,00 ml; 25,720 mmol; 2572,00 % en moles) y agua (1,00 ml; 55,490 mmol; 5549,00 % en moles). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (14,04 mg; 0,020 mmol; 2,00 % en moles) y se agitó a 80°C durante 14 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido amarillo (130,9 mg, 31.0%); CLEM (método C): 1.31 min (pureza del 94,7%); [MH⁺] 400,3 m/z. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.63 (qd, J = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 8

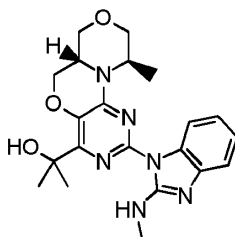
15 {1-[(5R,8aR)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-benzimidazol-2-il}-metil-amina ("A8")



Se suspendió (cis)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno (72,50 mg; 0,131 mmol; 1,00 eq.) en DMF (3,00 ml; 32,369 mmol; 246,64 eq.). Se añadieron benzimidazol-2-il-metilamina (35,00 mg; 0,226 mmol; 1,72 eq.), 2,6-lutidina, el 98% (23,00 µl; 0,197 mmol; 1,50 eq.) y carbonato de cesio y se agitaron a 120°C durante 14 h. Se añadió benzimidazol-2-il-metilamina (20,00 mg; 0,129 mmol; 0,98 eq.) y se agitó durante 14 h a 120°C. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el producto como un sólido amarillo (12,50 mg, 16,4 %); CLEM: (método C); Tr 1.281 min (pureza del 81 %); (M+H) 473.2; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.08 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 10.3, 3.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 3.05 - 3.35 (m, 6H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 9

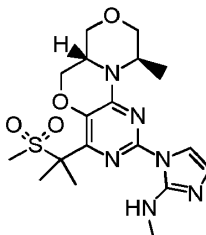
30 2-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(2-metilamino-benzimidazol-1-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A9")



Se suspendió 2-((5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il)-propan-2-ol (165,43 mg; 0,500 mmol; 100,00 % en moles) en DMF (9,99 ml; 107,745 mmol; 21549,00 % en moles). Se añadieron benzimidazol-2-il-metilamina (92,95 mg; 0,600 mmol; 120,00 % en moles), 2,6-lutidina, el 98% (58,24 µl; 0,500 mmol; 100,00 % en moles) y carbonato de cesio (325,83 mg; 1,000 mmol; 200,00 % en moles) y se agitaron a 120°C durante tres días y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante 30 min. Se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (metanol / diclorometano) produciendo el producto como un sólido amarillo (46.5 mg, 22.4%); CLEM (método C): 1.29 min (pureza del 98.8%); [MH⁺] 411.3 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.59 (qd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 3H), 3.79 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.05 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 10

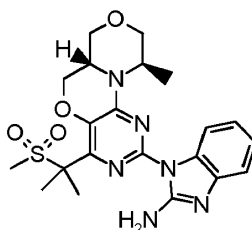
{1-[(5R,8aS)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-imidazol-2-il]-metil-amina ("A10")}



Se suspendió (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (95,00 mg; 0,255 mmol; 1,00 eq.) en DMF (3,50 ml; 37,764 mmol; 148,29 eq.). Se añadieron clorhidrato de (1H-imidazol-2-il)-metil-amina (43,00 mg; 0,306 mmol; 1,20 eq.), 2,6-lutidina (30,00 µl; 0,258 mmol; 1,01 eq.) y carbonato de cesio (250,00 mg; 0,767 mmol; 3,01 eq.) y se agitaron a 140°C durante 14 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto como un sólido amarillo (31.8 mg, 26.1%); CLEM (método E): 0.44 min (pureza del 98.1%); [MH⁺] 423.2 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.41 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.64 (qd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Ejemplo 11

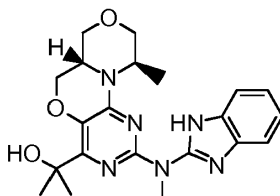
1-[(5R,8aS)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-bencimidazol-2-ilamina ("A11")



Se suspendió (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (150,00 mg; 0,402 mmol; 1,00 eq.) en DMF (6,00 ml; 64,738 mmol; 161,00 eq.). Se añadieron 2-aminobencimidazol (70,00 mg; 0,526 mmol; 1,31 eq.), 2,6-lutidina (47,00 µl; 0,404 mmol; 1,00 eq.) y carbonato de cesio (262,00 mg; 0,804 mmol; 2,00 eq.) y se agitaron a 140°C durante 14 h. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / metanol / acetato de etilo) y HPLC preparativa produciendo el producto como un sólido beige (68.8mg, 36.9%); CLEM (método E): 0.49 min (pureza del 98.9%); [MH⁺] 459.2 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.70 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 12

2-[(5R,8aS)-3-[(1H-bencimidazol-2-il)-metil-aminol-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A12")

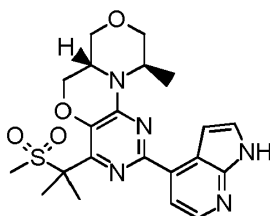


Se disolvieron 2-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (154,51 mg; 0,500 mmol; 100,00 % en moles), (1H-bencimidazol-2-il)-metil-amina (73,59 mg; 0,500 mmol; 100,00 % en moles), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (91,57 mg; 0,100 mmol; 20,00 % en moles) y dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (95,34 mg; 0,200 mmol; 40,00 % en moles) en dioxano (1,36 ml; 15,845 mmol; 3169,00 % en moles), se añadió terc-butoxido de litio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) (700,00 µl; 0,700 mmol; 140,00 % en moles) y se agitó la mezcla durante 1 h a 80°C. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (benceno de petróleo / acetato de etilo) produciendo el producto como un sólido amarillo (14.8 mg, 6.5%); CLEM (método C): 1.29 min

(pureza del 89.6%); [MH⁺] 411.3 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

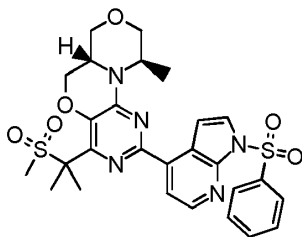
5 Ejemplo 13

(6R,8aS)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A13")



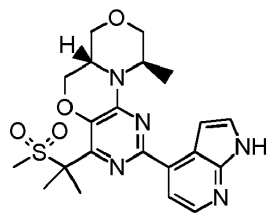
Ejemplo 13.1

10 (5R,8aS)-3-(1-bencenosulfonyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno



Se suspendieron (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (87,00 mg; 0,228 mmol; 100,00 % en moles), 1-bencenosulfonyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-
15 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (110,63 mg; 0,274 mmol; 120,00 % en moles) e hidrógenocarbonato de sodio (22,98 mg; 0,274 mmol; 120,00 % en moles) en DMF (1,37 ml; 17,587 mmol; 7716,00 % en moles) y agua (341,89 μl; 18,973 mmol; 8324,00 % en moles). Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (3,20 mg; 0,005 mmol; 2,00 % en moles). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua. Se eliminó mediante filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida
20 (ciclohexano y acetato de etilo) produciendo el producto como un sólido incoloro (100 mg, 74.3%); CLEM (método C): 1.83 min (pureza del 98,8%); [MH⁺] 584,3 m/z.

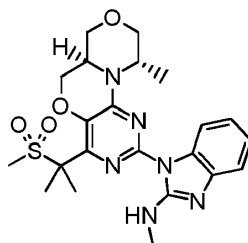
Preparación de (6R,8aS)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A13")



Se suspendieron (5R,8aS)-3-(1-bencenosulfonyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (100,10 mg; 0,17 mmol; 100,00 % en moles) y carbonato de cesio (0,04 ml; 0,508 mmol; 300,00 % en moles) en 2,2,2-trifluoroetanol (354,73 μl; 4,893 mmol; 2888,00 % en moles) y tetrahidrofurano (354,72 μl; 4,378 mmol; 2584,00 % en moles) y se agitó la mezcla a 80°C durante 8 h. Se diluyó la mezcla de reacción con THF y se filtró a través de un filtro de jeringa. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna. Se extrajo el residuo con DCM/HCl 1 N. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retiraron el disolvente a vacío produciendo el producto como cristales amarillos (17 mg, 21.9%); CLEM (método C): 1.35 min (pureza del 97%); [MH⁺] 444.3 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 10.9, 8.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 14

{1-[(5S,8aR)-1-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-bencimidazol-2-il}-metil-amina ("A14")



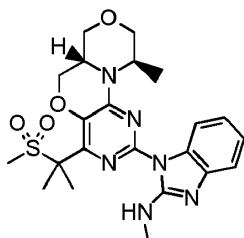
Se disolvieron (5S,8aR)-3-cloro-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (51,30 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.), bencimidazol-2-il-metilamina (18,67 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (22,07 mg; 0,02 mmol; 0,20 eq.) y diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (22,98 mg; 0,05 mmol; 0,40 eq.) en dioxano (1,00 ml; 11,69 mmol; 97,01 eq.), se añadió terc-butóxido de litio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) (168,71 µl; 0,17 mmol; 1,40 eq.) y se agitó la mezcla durante 3 h a 100°C. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo el producto como un sólido incoloro (10,5 mg, 17.3%); CLEM (método E): 0.77 min (pureza del 93.9%); [MH⁺] 473.1 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.78 - 4.56 (m, 1H), 4.44 (dd, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 15

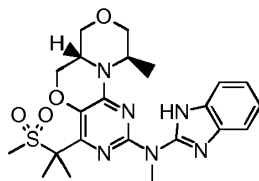
{1-[(5R,8aS)-1-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-bencimidazol-2-il}-metil-amina ("A15")

y Ejemplo 16

(1H-Bencimidazol-2-il)-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metil-amina ("A16")



"A15"



"A16"

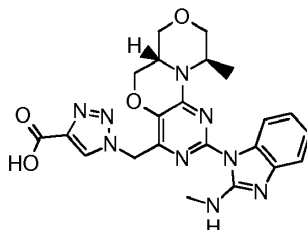
Se disolvieron (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (1.85 g), bencimidazol-2-il-metilamina (719 mg), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (895 mg; 0.2 eq.) y diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (932 mg) en dioxano (10 ml), se añadió terc-butóxido de litio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) (6.8 ml, 1.4 eq) y se agitó la mezcla durante 1 h a 80 °C. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía (diclorometano / metanol) produciendo {1-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triazafenantren-3-il]-1H-bencimidazol-2-il}-metil-amina como un sólido amarillo (1.18 g); CLEM (método E): 0.50 min (pureza del 98%); [MH⁺] 473.3 m/z; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.63 (qd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 11.1, 9.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 6H), 1.84 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

y (1H-Bencimidazol-2-il)-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metil-amina como un sólido beige (722 mg); CLEM (método E): 0.53 min (pureza del 94%); [MH⁺] 473.3 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 4.67 (qd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* =

11.0, 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Ejemplo 17

5 Ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(2-metilamino-bencimidazol-1-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A17")



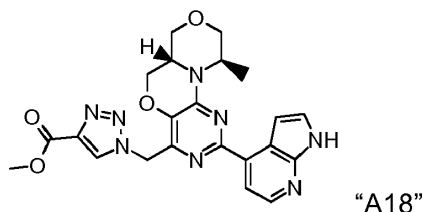
10 Se suspendieron éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (64,000 mg; 0,1681 mmol; 1,00 eq.), tris(dibencilideneacetona)-dipaladio(0) (30,782 mg; 0,0336 mmol; 0,20 eq.), dicitohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (32,049 mg; 0,0672 mmol; 0,40 eq.) y (1H-bencimidazol-2-il)-metil-amina (26,038 mg; 0,1681 mmol; 1,00 eq.) en dioxano (5,000 ml; 58,4530 mmol; 347,78 eq.) y se añadió terc-butóxido de litio (21,213 µl; 0,2353 mmol; 1,40 eq.). Se agitó la reacción a 90°C durante 14 h. Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) produciendo el producto como un sólido marrón (35,000 mg; 0,073 mmol); CLEM (método D) Tr 2.039 min (pureza del 100 %); [MH⁺] 478.2 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.52 (dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 11.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Ejemplo 18

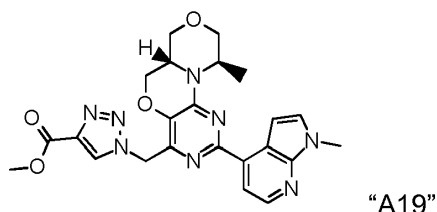
20 Éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A18")

y Ejemplo 19

Éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A19")



"A18"



"A19"

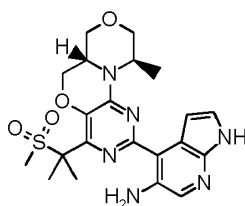
25 Se disolvió ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (54,000 mg; 0,1204 mmol; 1,00 eq.) en DMF (2,000 ml; 25,7203 mmol; 213,59 eq.), se añadió carbonato de cesio (11,086 µl; 0,1385 mmol; 1,15 eq.) y se agitó la disolución de reacción a TA durante 15 minutos. Se añadió yodometano (8,996 µl; 0,1445 mmol; 1,20 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a TA. Se vertió la mezcla de reacción en disolución de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un sólido amarillo (16,000 mg; 27 %); CLEM: (método F): Tr 0.897 min (pureza del 94.9%); [MH⁺] 463.2 m/z; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 3.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 3.4, 2.0$ Hz, 1H),

5.78 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.74 (qd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

y éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un sólido amarillo (19 mg, 31%); CLEM: (método F) 93.65 %; Tr 0.992 min (pureza del 93.7%); $[MH^+]$ 477.2 m/z; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.74 (qd, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 3H), 3.89 - 3.86 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Ejemplo 20

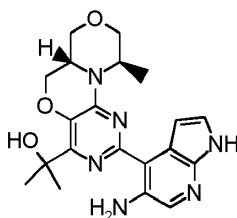
10 4-[(4bR,8S)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-ilamina ("A20")



Se disolvió 1-bencenosulfonyl-4-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-ilamina (124,86 mg; 0,200 mmol; 100,00 % en moles) en tetrahidrofurano (2,44 ml; 30,118 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2,44 ml; 33,660 mmol) y se añadió carbonato de cesio (260,66 mg; 0,800 mmol). Se agitó la suspensión a 90° durante 2 días. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido ocre (57 mg, 62%); CLEM (método C): Tr 1.167 min (pureza del 98.7%), $[MH^+]$ 459.3 m/z; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 3.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.41 (dd, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

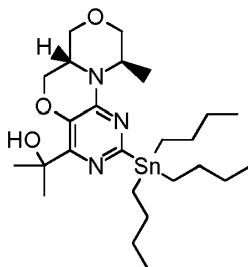
Ejemplo 21

2-[(5R,8aS)-3-(5-Amino-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A21")



Ejemplo 21.1.1.1

2-[(5R,8aS)-5-Metil-3-tributylestananil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol

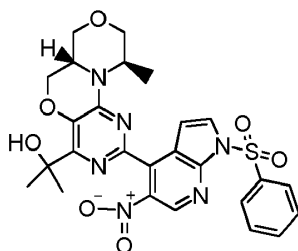


Se suspendieron 2-[(5R,8aS)-3-cloro-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (609,60 mg; 1,843 mmol; 100,00 % en moles) y bis(di-terc-butyl(4-dimetilaminofenil)fosfin)dicloro paladio (II) (195,69 mg; 0,276 mmol; 15,00 % en moles) en dioxano (10,00 ml; 116,906 mmol) y se añadió hexa-n-butilditina (1041,43 μ l; 2,027 mmol; 110,00 % en moles) y se calentó la mezcla de reacción en el microondas durante 1 h a 160°C. Se añadieron Bis(di-terc-butyl(4-dimetilaminofenil)fosfin)dicloro paladio (II) (130,46 mg; 0,184 mmol; 10,00 % en moles) y hexa-n-butilditina (852,08 μ l; 1,658 mmol; 90,00 % en moles) y se calentó la mezcla de reacción en el microondas durante 1 h a 160°C. Se

extinguíó la mezcla de reacción con DCM y se filtró. Se lavó el filtrado con agua y se extrajo la fase acuosa separada con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre columna de alúmina neutra produciendo el producto como un aceite amarillo (28 mg, 3%); CLEM (método C): Tr 1.838 min. (pureza del 97.3 %), [MH⁺] 556.3 m/z.

5 Ejemplo 21.1.1

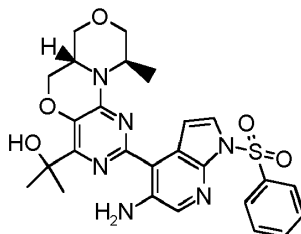
2-[(5R,8aS)-3-(1-bencenosulfonil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol



10 Se disolvieron 2-[(5R,8aS)-5-metil-3-tributilestanil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (443,60 mg; 0,793 mmol; 94,22 % en moles), 2-[(5R,8aS)-5-Metil-3-tributilestanil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (27,70 mg; 0,049 mmol; 5,78 % en moles) y 1-bencenosulfonil-4-cloro-5-nitro-1 H-pirrolo[2,3-b]piridina (305,52 mg; 0,858 mmol; 102,00 % en moles) en DMF (1,80 ml; 23,120 mmol). Se añadió cloruro de Bis(trifenilfosfin)paladio(II) (15,2% Pd) (59,07 mg; 0,084 mmol; 10,00 % en moles). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 14 h. Se diluyó la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el producto como un sólido amarillo (267 mg, 55%); CLEM (método C): Tr 1.919 min (pureza del 98.1 %), [MH⁺] 567.2.

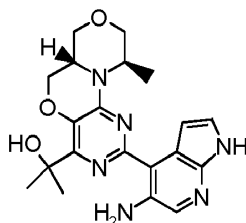
15 Ejemplo 21.1

2-[(5R,8aS)-3-(5-Amino-1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol



20 Se disolvieron 2-[(5R,8aS)-3-(1-bencenosulfonil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (260 mg, 0.459 mmol) en THF (10 ml) y se añadió esponja de níquel (0.3 g). Se agitó la disolución de reacción a TA durante 14 h bajo una atmósfera de H₂. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a vacío produciendo el producto como un sólido amarillo (249 mg, 94%); CLEM (método C): Tr 1.669 min (pureza del 93.9 %), [MH⁺] 537.3 m/z.

25 Preparación de 2-[(5R,8aS)-3-(5-Amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A21")

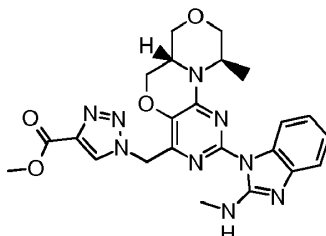


30 Se disolvió 2-[(5R,8aS)-3-(5-amino-1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (57,15 mg; 0,100 mmol; 100,00 % en moles) en THF (500,00 µl) y 2,2,2-trifluoroetanol (500,00 µl; 6,897 mmol) y se añadió carbonato de cesio (130,33 mg; 0,400 mmol). Se agitó la suspensión a 90° durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido beige (11 mg, 27%); CLEM (método C): Tr 1.126 min. (pureza del 100 %), [MH⁺] 397.3 m/z; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J =

3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.63 (qd, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.70 (dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Ejemplo 22

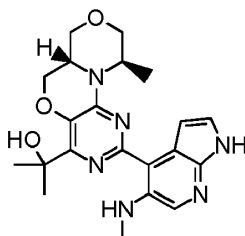
Éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(2-metilamino-benzoimidazol-1-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A22")



Se disolvió ácido 1-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(2-metilamino-benzoimidazol-1-il)-5,6,8a,9-tetra-hidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (18,000 mg; 0,0377 mmol; 1,00 eq.) en DMF (4,000 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,0565 mmol; 1,50 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a TA. Se añadió yodometano (2,816 μ l; 0,0452 mmol; 1,20 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a TA. Se vertió la mezcla de reacción en disolución de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío produciendo el producto como un sólido amarillo (6 mg, 32%); CLEM (método F) Tr 0.912 min (pureza del 100 %), $[\text{MH}^+]$ 492.2 m/z. ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.72 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.57 (qd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.24 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

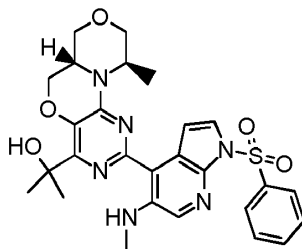
Ejemplo 23

2-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(5-metilamino-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A23")



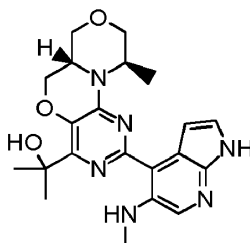
Ejemplo 23.1

2-[(6R,9S)-3-(1-bencenosulfonil-5-metilamino-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol



Se disolvió 2-[(5R,8aS)-3-(5-amino-1-bencenosulfonil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (191,30 mg; 0,335 mmol; 100,00 % en moles) en ácido fórmico (334,79 μ l; 8,874 mmol; 2651,00 % en moles) y formaldehído, se añadió disolución 1 M en ácido fórmico (284,54 μ l; 0,285 mmol; 85,00 % en moles). Se agitó la disolución de reacción a 100°C durante 5 minutos. Se trató la mezcla de reacción con disolución de NaHCO_3 saturada y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo el producto como un sólido amarillo (22 mg, 11%); CLEM (método C): Tr 1.768 min (pureza del 90%), $[\text{MH}^+]$ 551.3.

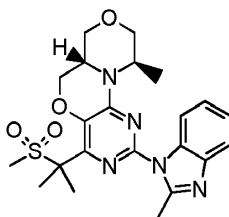
Preparación de 2-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(5-metilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol ("A23")



Se suspendieron 2-[(6R,9S)-3-(1-bencenosulfonyl-5-metilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-il]-propan-2-ol (22,30 mg; 0,036 mmol; 100,00 % en moles) y carbonato de cesio (47,40 mg; 0,145 mmol; 400,00 % en moles) en tetrahidrofurano (380,09 µl) y se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (380,09 µl; 5,243 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a 90°C. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido amarillo (5 mg, 36%); CLEM (método C): (M+H) 411.3; (área de porcentaje) 100 %; Tr 1.161 min (pureza del 100 %); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.62 (qd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 13.0, 3.7 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.8, 9.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 24

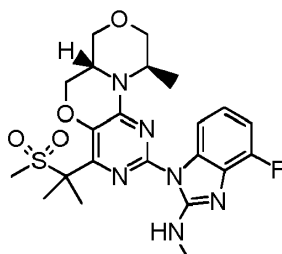
(5R,8aS)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-3-(2-metil-bencimidazol-1-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A24")



Se suspendió (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (40,000 mg; 0,111 mmol; 1,00 eq.) en N,N-dimetilacetamida (1,000 ml) y se añadieron 2-metil-bencimidazol (19,380 mg; 0,144 mmol; 1,30 eq.), 2,6-lutidina (12,875 µl; 0,111 mmol; 1,00 eq.) y carbonato de cesio (72,037 mg; 0,221 mmol; 2,00 eq.) y se agitaron a 140°C durante 14 h. Después de la eliminación del disolvente a vacío, Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido amarillo (15 mg, 30%); CLEM (método D) Tr 2.117 min (pureza del 100 %); (M+H) 458.

Ejemplo 25

{4-Fluoro-1-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-benzimidazol-2-il}-metil-amina ("A25")

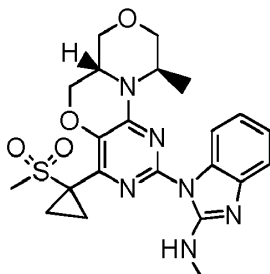


Se suspendió (5R,8aS)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (40,000 mg; 0,111 mmol; 1,00 eq.) en N,N-dimetilacetamida (1,000 ml). Se añadieron (7-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-metil-amina (23,736 mg; 0,144 mmol; 1,30 eq.), 2,6-lutidina (12,875 µl; 0,111 mmol; 1,00 eq.) y carbonato de cesio (72,037 mg; 0,221 mmol; 2,00 eq.) y se agitaron a 140°C durante 3 horas y luego se agitaron a TA durante 14 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC RP produciendo el producto como un sólido incoloro (11 mg, 15%); CL/EM (método D) Tr 2.284 min; [MH⁺] 491 m/z.; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 - 8.37 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.90

- 3.82 (m, 2H), 3.70 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 6H), 1.87 - 1.82 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Ejemplo 26

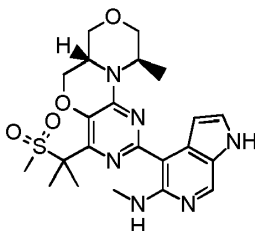
5 {1-[(4bR,8S)-1-(1-Metanosulfonyl-ciclopropil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-bencimidazol-2-il}-metilamina ("A26")



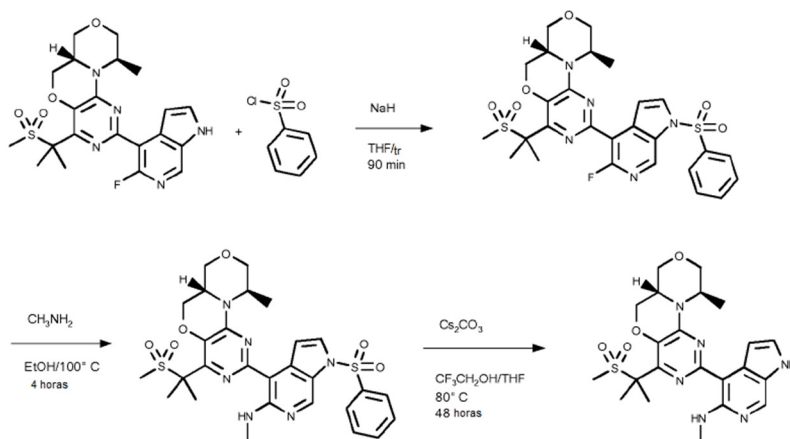
10 Se disolvieron (4bR,8S)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-ciclopropil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantreno (136,30 mg; 0,300 mmol; 100,00 % en moles), (1H-bencimidazol-2-il)-metil-amina (44,15 mg; 0,300 mmol; 100,00 % en moles), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (54,94 mg; 0,060 mmol; 20,00 % en moles) y dicalohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (57,21 mg; 0,120 mmol; 40,00 % en moles) en dioxano (614,08 μ l; 7,179 mmol; 2393,00 % en moles), se añadió terc-butóxido de litio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) (420,00 μ l; 0,420 mmol; 140,00 % en moles) y se agitó la mezcla durante 1 h a 80°C. Tras la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el producto como un sólido beige (46,100 mg; 0,097 mmol); CLEM (método C): 1.27 min (pureza del 99%); $[MH^+]$ 471.2; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.58 (qd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.70 (dd, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

20 {4-[(5R,8aS)-1-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxo-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrol-2-il]-1H-piridin-5-il}-metil-amina ("A27")

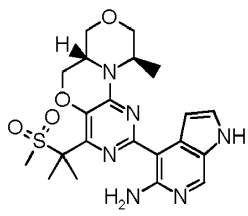


Esquema de síntesis:

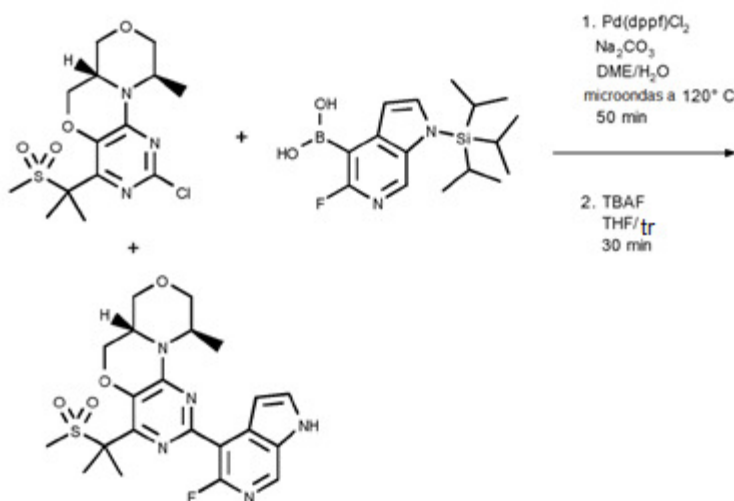


CLEM (método C): 1.25 min (pureza del 99%); [MH⁺] 473.2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.67 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 2.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 4H), 3.69 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 6H), 1.85 (d, *J* = 16.8 Hz, 6H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

- 5 4-[(10*S*,14*R*)-6-(2-Metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-amina ("A28")



(5*R*,8*aS*)-3-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8*a*,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4*b*-triza-fenantreno ("A29")

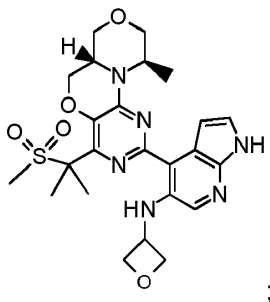


10

CLEM (método C): 1.44 min; [MH⁺] 462.1; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.38 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.9, 0.8 Hz, 1H), 4.67 (qd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

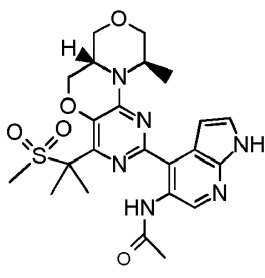
15

4-[(10*S*,14*R*)-6-(2-Metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-N-(oxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina ("A30")

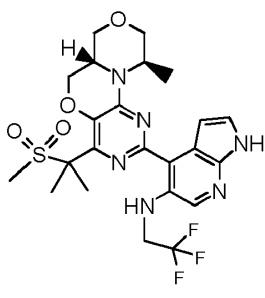


N-{4-[(10*S*,14*R*)-6-(2-Metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}acetamida ("A31")

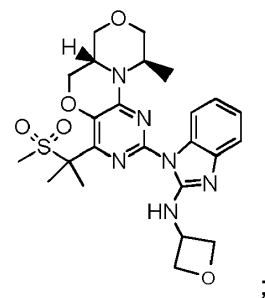
20



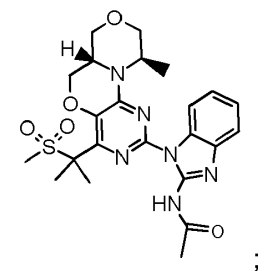
4-[(10S,14R)-6-(2-Metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina ("A32")



5 1-[(10S,14R)-6-(2-Metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-N-(oxetan-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina ("A33")



N-{1-[(10S,14R)-6-(2-Metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}acetamida ("A34")



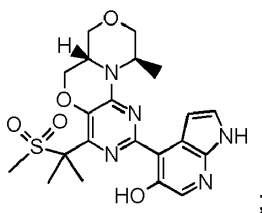
10

CLEM (método D) Tr 0.95 min; (M+H) 501.2;

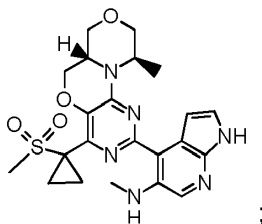
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.84 (dt, *J* = 11.1, 9.8 Hz, 2H), 3.68 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

15

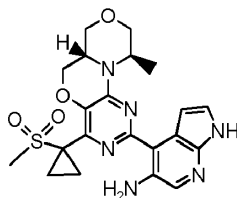
4-[(10S,14R)-6-(2-Metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol ("A35")



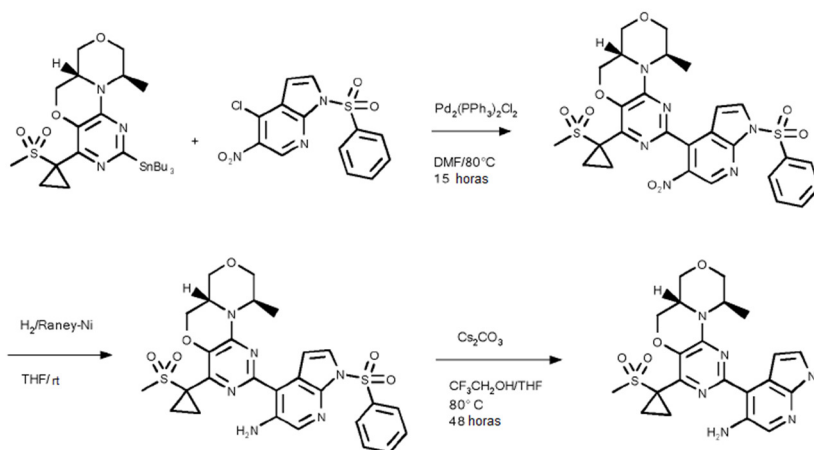
4-[(10S,14R)-6-(1-metanosulfonilciclopropil)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-N-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina ("A36")



5 4-[(10S,14R)-6-(1-metanosulfonilciclopropil)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina ("A37")

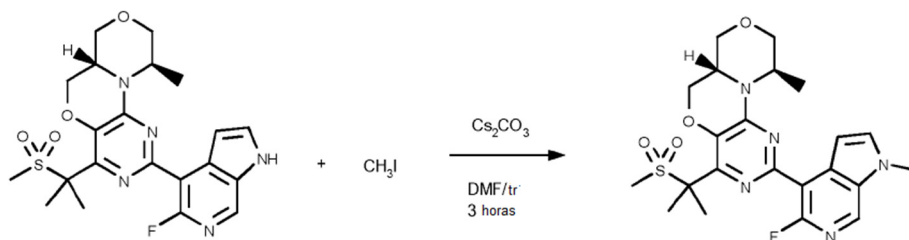


Se ha preparado de manera análoga "A37" a "A20" tal como sigue:



10 Sólido marrón claro; CLEM (método C): 1.16 min; [MH⁺] 457.1 m/z. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.64 (qd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

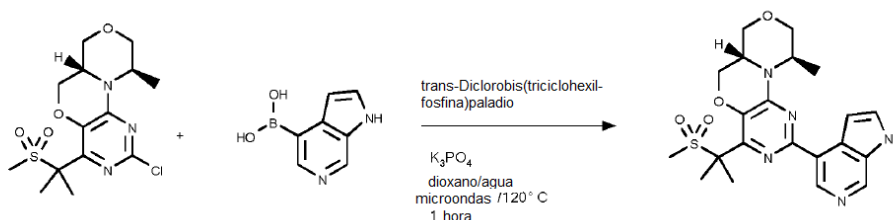
15 Síntesis de (5R,8aS)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A38")



5

espuma incolora; CLEM (método C): 1.54 min; $[MH^+]$ 476.2 m/z. 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.66 (qd, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 5H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.64 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

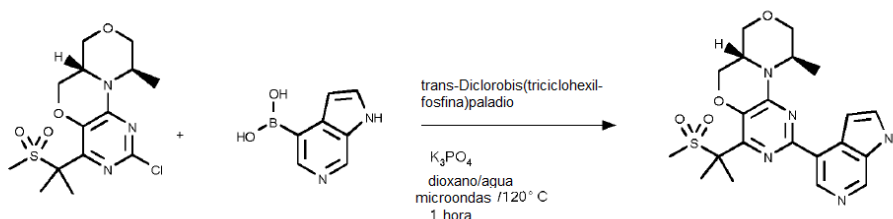
Síntesis de (5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A39")



10

polvo blanquecino; CLEM (método C): 1.16 min; $[MH^+]$ 444.1 m/z. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.72 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.83 (qd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 10.8, 3.3$ Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Síntesis de {5-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-piridin-3-il}-metanol ("A40")

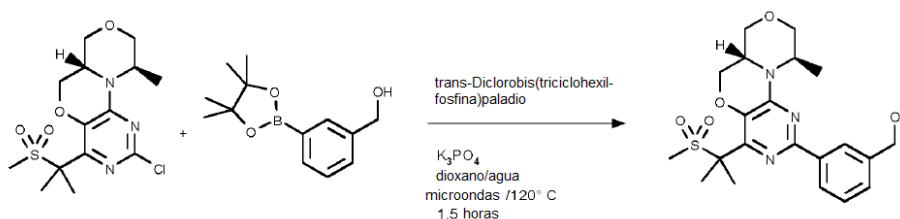


15

polvo blanquecino; CLEM (método E): 0.47 min; $[MH^+]$ 435.2 m/z. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.85 (qd, $J = 6.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.41 (dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

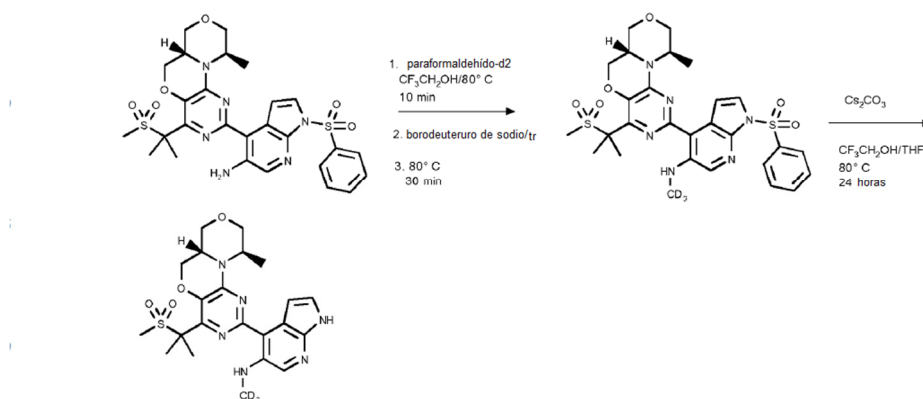
20

Síntesis de {3-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-metanol ("A41")



polvo blanco; CLEM (método E): 0.71 min; $[MH^+]$ 434.2 m/z. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.21 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.84 (ddt, J = 9.6, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

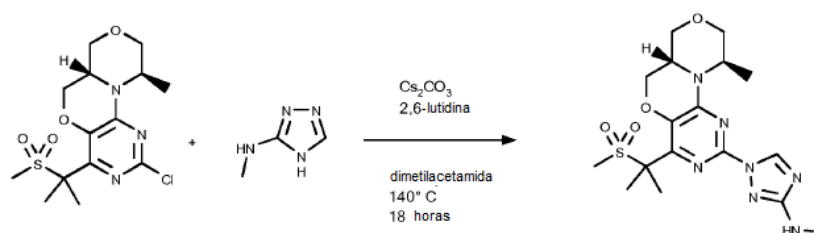
- 5 Síntesis de 4-[(10S,14R)-6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-N-(²H₃)metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-5-amina ("A42")



(explicación: D = ²H)

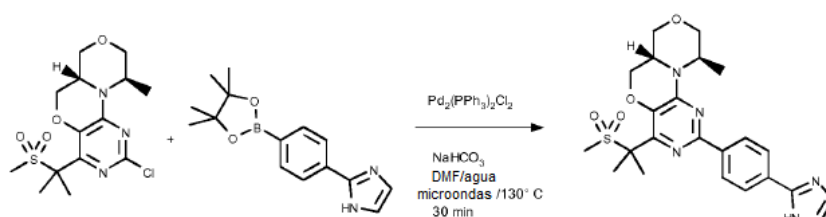
- 10 Sólido amorfo amarillo; CLEM (método C): 1.80 min; $[MH^+]$ 476.2 m/z. 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (qd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

síntesis de 1-[(10S,14R)-6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-N-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina ("A43")



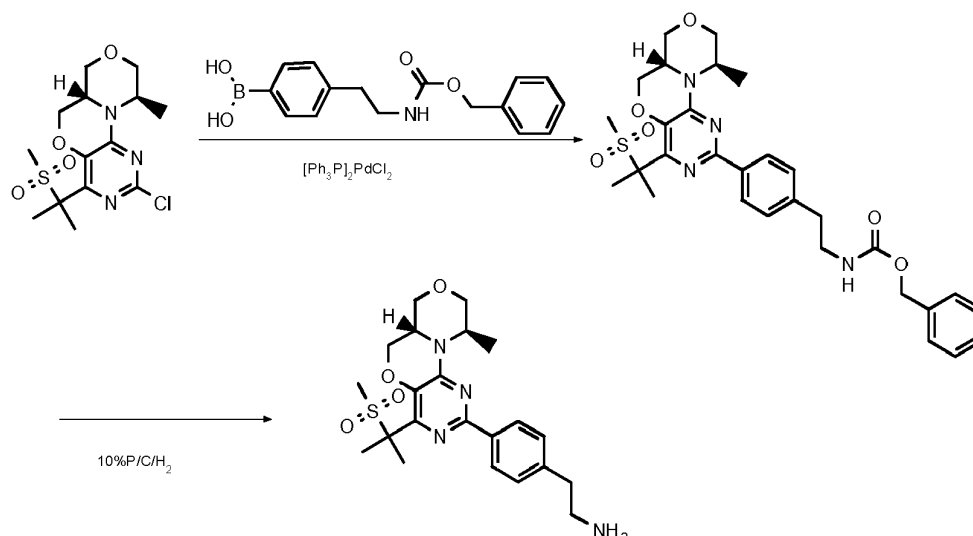
- 15 Sólido naranja pálido; CLEM (método E): 0.56 min; $[MH^+]$ 434.2 m/z. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.89 (s, 1H), 6.18 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.75 (qd, J = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.78 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

- 20 Síntesis de (10S,14R)-4-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-6-(2-metanosulfonil-propan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trieno ("A44")



Espuma amarilla clara; CLEM (método C): 1.20 min; $[MH^+]$ 470.2 m/z. 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.87 (qd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

- 5 Síntesis de 2-{4-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-etilamina ("A45")

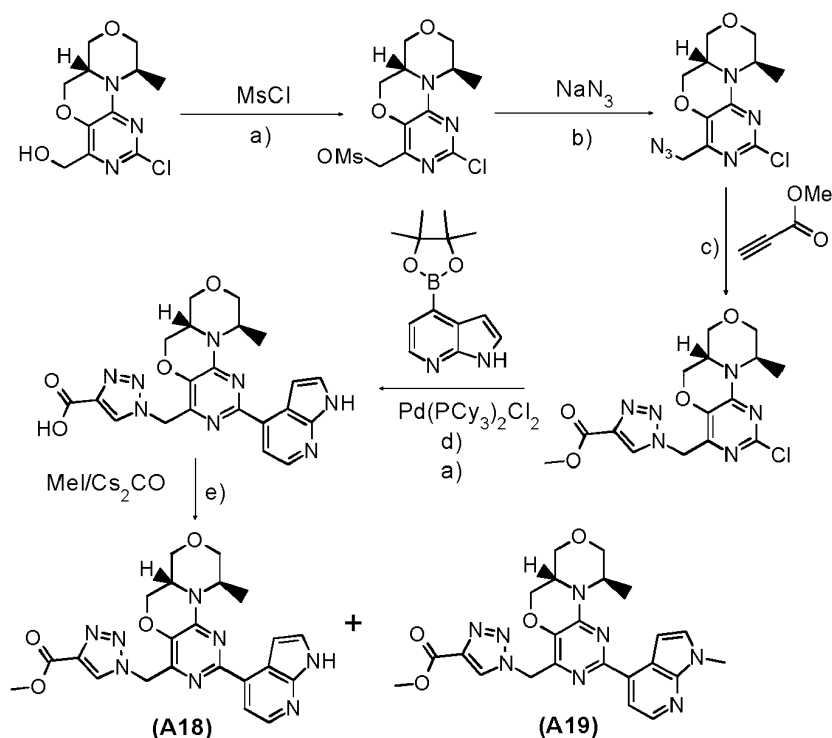


- a) Se cargó un vial de microondas con (4bS,6R)-3-cloro-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno (100 mg; 0,276 mmol), ácido 4-(2-aminoetil)bencenoborónico, N-CBZ protegido (93 mg; 0,304 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidratado (255 mg; 1,105 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (15,563 mg; 0,022 mmol) 2 ml 1,4-dioxano y 0,75 ml de agua. Se selló la reacción y se calentó en un microondas Biotage a 110°C durante 60 min. Entonces se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se extrajo dos veces con cada 100 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na2SO4 libre de agua, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de n-heptano al 75 - 0% en acetato de etilo) produciendo 126 mg (75%) de éster bencílico del ácido (2-{4-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-etil)-carbámico como una espuma marrón claro; CLEM: $[MH^+]$ 581.

- b) Se disolvieron 125 mg de éster bencílico del ácido (2-{4-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-etil)-carbámico en 20 ml de etanol y se hidrogenaron sobre Pd al 10%-C produciendo 75 mg (rendimiento del 78%) de 2-{4-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-etilamina como un sólido blanco; CLEM: $[MH^+]$ 447. 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.78 (s.a. 2H), 4.81 (qd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (t, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Síntesis alternativa de "A18" y "A19"

- Éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A18") y éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A19")



a) MsCl, TEA, DCM, 5°C 3 h (100%);

b) NaN₃, DMF, 4H TA (71,1%);

c) Cu(O), Cu(II)SO₄, terc-ButOH, Agua, 90°C 3 h (95,6%);

5 d) Pd(PCy₃)₂Cl₂, K₃PO₄xH₂O, dioxano, Agua, 90 °C durante la noche (86,2%);

e) Cs₂CO₃, CH₃I, DMF, TA, 15h, ("A18") 27%, ("A19") 31%.

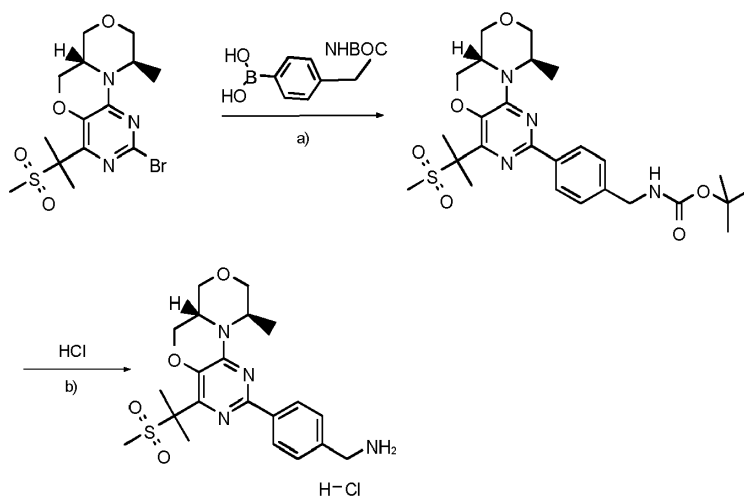
Éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-Metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A18")

10 CLEM: [MH⁺] 463; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 2H), 4.74 (dd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Éster metílico del ácido 1-[(5R,8aS)-5-metil-3-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-1-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ("A19")

15 CLEM: [MH⁺] 477; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 2H), 4.74 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

20 Síntesis de clorhidrato de 4-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-bencilamina ("A46")

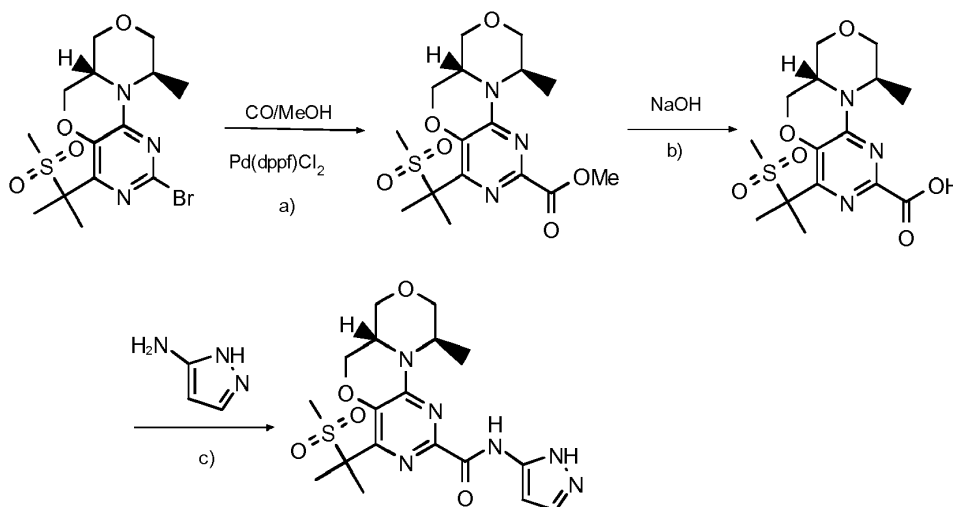


a) Pd(dppf)Cl₂*DCM, dioxano, agua, K₃PO₄*H₂O, microondas 120°C, 1 h (35,3%);

b) 4N HCl/dioxano, TA, 14 h (80%).

5 CLEM: [MH⁺] 433; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 3H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.83 (qd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Síntesis de (2H-pirazol-3-il)-amida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A47")



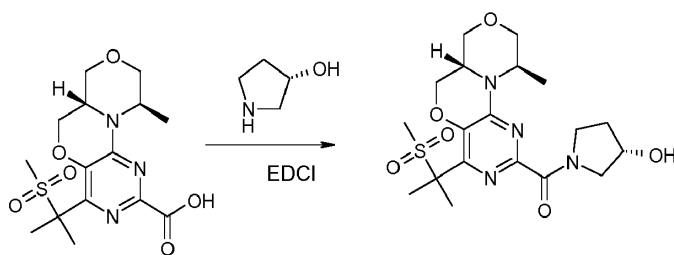
10

a) Monóxido de carbono (CO), metanol, (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen)dicloropaldio(II)*diclorometano (Pd(dppf)Cl₂*DCM, 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, TEA, THF, 6 bares, 100 °C, 15 h (88,2%);

B) NaOH 1 N, metanol, (94,8%); c) 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, DCM, TA, 14 h (64,2%)

15 CLEM: [MH⁺] 437; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.49 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.86 (dd, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.63 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

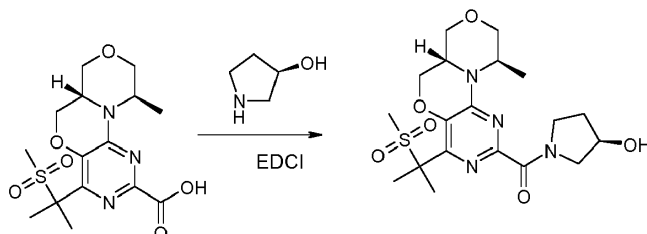
Síntesis de ((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metanona ("A48")



Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 14 h (75,9%).

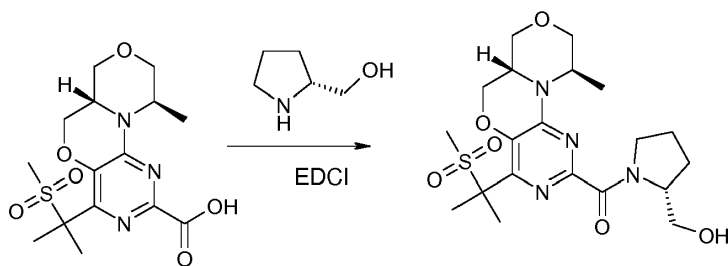
5 CLEM: [MH⁺] 441; ¹H-RMN (700 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla de 2 rotámeros δ 5.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 0,48H), 4.95 (d, *J* = 3.5 Hz, 0,52H), 4.57 (qd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 4.32 (s.a. 0,48H), 4.26 (s.a. 0,52H), 3.92 (dp, *J* = 12.4, 4.6, 4.1 Hz, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.34 (dt, *J* = 11.5, 1.8 Hz, 0,48H), 3.23 (dt, *J* = 11.5, 1.8 Hz, 0,52H), 3.13 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

10 Síntesis de ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metanona ("A49")



15 Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 14 h (67,5%). CLEM: [MH⁺] 441; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla de 2 rotámeros δ 5.00 (d, *J* = 3.1 Hz, 0,48H), 4.96 (d, *J* = 3.4 Hz, 0,52H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 0,48H), 4.25 (s, 0,52H), 3.91 (ddt, *J* = 10.5, 6.9, 4.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 0,45H), 3.27 - 3.21 (m, 0,55H), 3.13 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.79 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Síntesis de ((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metanona ("A50")

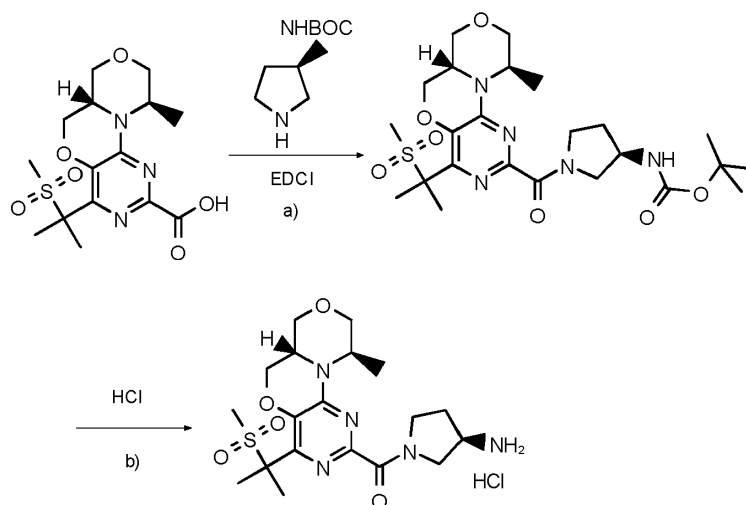


20

Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (47,4%). CLEM: [MH⁺] 455; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla de 2 rotámeros δ 4.86 (t, *J* = 5.5 Hz, 0,56H), 4.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 0,44H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.39 (dt, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 3H), 2.92 (s, 1,6H), 2.90 (s, 1,4H), 2.01 - 1.81 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.28 - 1.16 (m, 3H).

25

Síntesis de clorhidrato de ((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metanona ("A51")

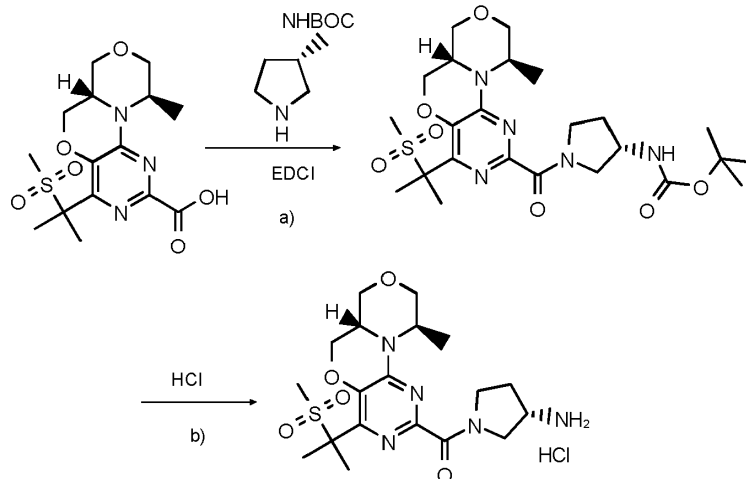


a) clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (100%);

b) 4N HCl/dioxano, TA, 14 h (67,5%).

- 5 CLEM: [MH⁺] 440; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla de 2 rotámeros δ 8.24 (s, 1,45H), 8.18 (s, 1,55H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 4H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.14 (td, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.21 (dt, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 1.97 (dt, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

- 10 síntesis de clorhidrato de ((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metanona ("A52")

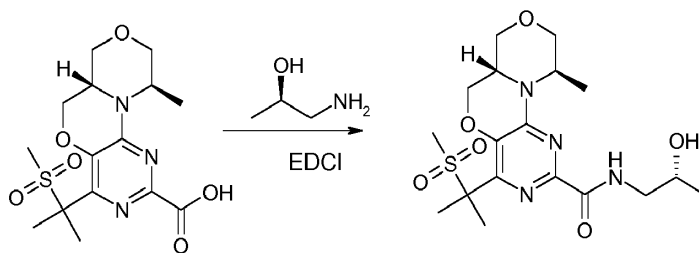


a) Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (100%);

b) 4N HCl/dioxano, TA, 14 h (75,1%).

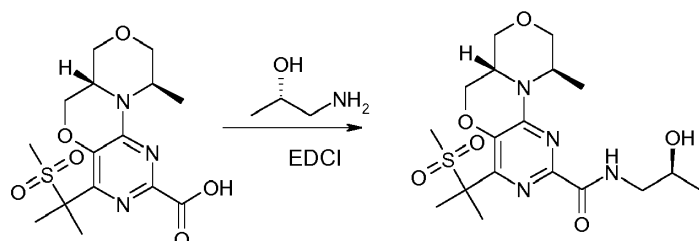
- 15 CLEM: [MH⁺] 440; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla de 2 rotámeros δ 8.26 (s, 1,44H), 8.19 (s, 1,56H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.40 (dt, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 4H), 3.73 - 3.60 (m, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.92 (s, 1,41H), 2.91 (s, 1,39H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.80 (s, 1,34H), 1.79 (s, 1,68H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 1,49H), 1.22 (d, *J* = 4.1 Hz, 1,51H).

- 20 Síntesis de ((R)-2-hidroxi-propil)-amida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A53")

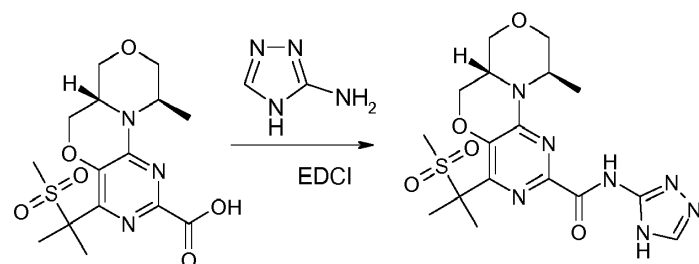


- 5 Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (62,4%). CLEM: [MH⁺] 429; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.61 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 13.1, 6.4, 5.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Síntesis de ((S)-2-hidroxi-propil)-amida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A54")

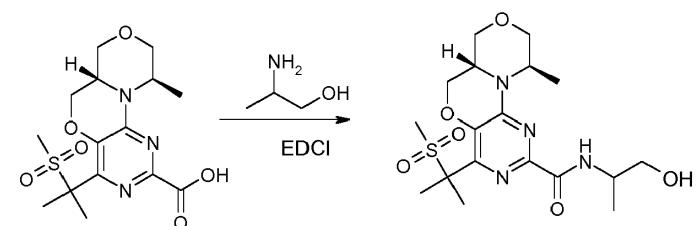


- 10 Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (62,4%). CLEM: [MH⁺] 429; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.61 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 13.1, 6.4, 5.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
- 15 Síntesis de (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A55")



- 20 Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (44,1%). CLEM: [MH⁺] 438; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.66 (s.a. 1H), 7.98 (s.a. 1H), 4.97 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

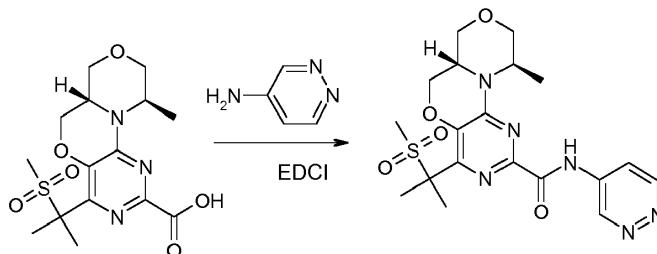
Síntesis de (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A56")



- 25 Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (57,2%). CLEM: [MH⁺] 429; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla de 2 diastereómeros δ 8.00 (dd, *J* = 8.3,

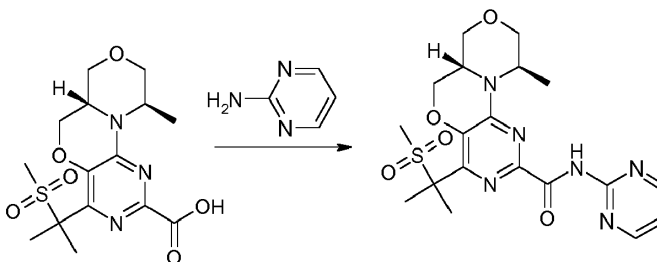
2.6 Hz, 1H), 4.82 (td, $J = 5.4, 2.9$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Síntesis de piridazin-4-ilamida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A57")



Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hydrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (49,7%). CLEM: [MH⁺] 449; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.57 (dd, $J = 2.7, 1.0$ Hz, 1H), 9.12 (dd, $J = 5.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.46 (dd, $J = 11.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 12.4, 8.8, 4.2$ Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

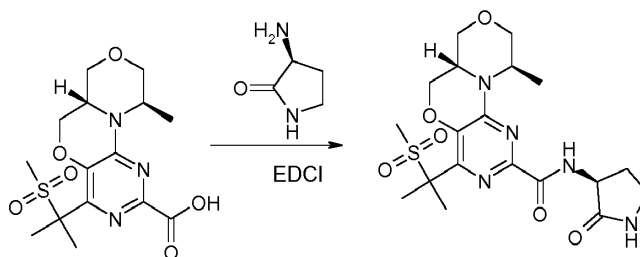
Síntesis de pirimidin-2-ilamida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A58")



1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, 2,6-dimetilpiridina, DCM, TA, 14 h (28,2%).

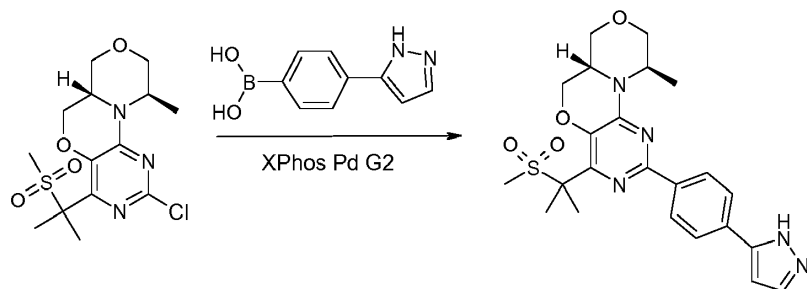
CLEM: [MH⁺] 449; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (dd, $J = 11.3, 8.2$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Síntesis ((S)-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido (4bS,6R)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-carboxílico ("A59")



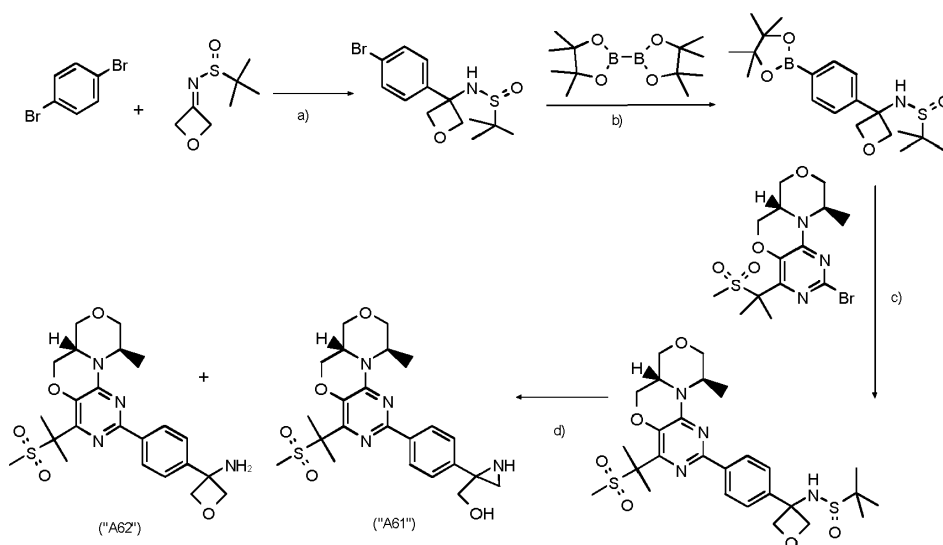
Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), hydrato de 1-hidroxibenzotriazol, 4-metilmorfolina, DMF, TA, 48 h (55,7%). CLEM: [MH⁺] 454; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.83 (dd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.62 (dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Síntesis de (5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-3-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A60")



5 XPhos Pd G2, $K_3PO_4 \cdot H_2O$, THF, agua, microondas 100 °C, 1 h (16,3%); CLEM: $[MH^+]$ 470; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.93 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.85 (qd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Síntesis de (2-{4-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-aziridin-2-il)-metanol ("A61") y 3-{4-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-oxetan-3-ilamina ("A62")



- 10 a) BuLi (15% en Hexano), THF, -78 °C, 30 min, luego TA 14 h (45,8%);
 b) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, KOAc, DMSO, 80 °C, 2h (97,8%)
 c) XPhos Pd G2, $K_3PO_4 \cdot H_2O$, 1,4-dioxano, agua, microondas 120 °C, 1h (59,9%);
 d) Metanol, 4NHCl in dioxano, TA, 10 min (36,1% ("A61") y 59,9% ("A62"))

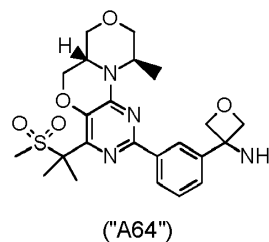
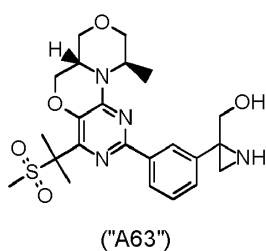
"A61":

- 15 CLEM: $[MH^+]$ 475; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) mezcla de 2 diastereómeros δ 8.16 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.81 (dd, $J = 6.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.66 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.15 - 1.92 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 1H).

"A62":

- 20 CLEM: $[MH^+]$ 475; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.90 - 4.77 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.39 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

- 25 Síntesis de (2-{3-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-aziridin-2-il)-metanol ("A63") y 3-{3-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-fenil}-oxetan-3-ilamina ("A64")



Se sintetizan los compuestos de manera análoga a "A61" y "A62".

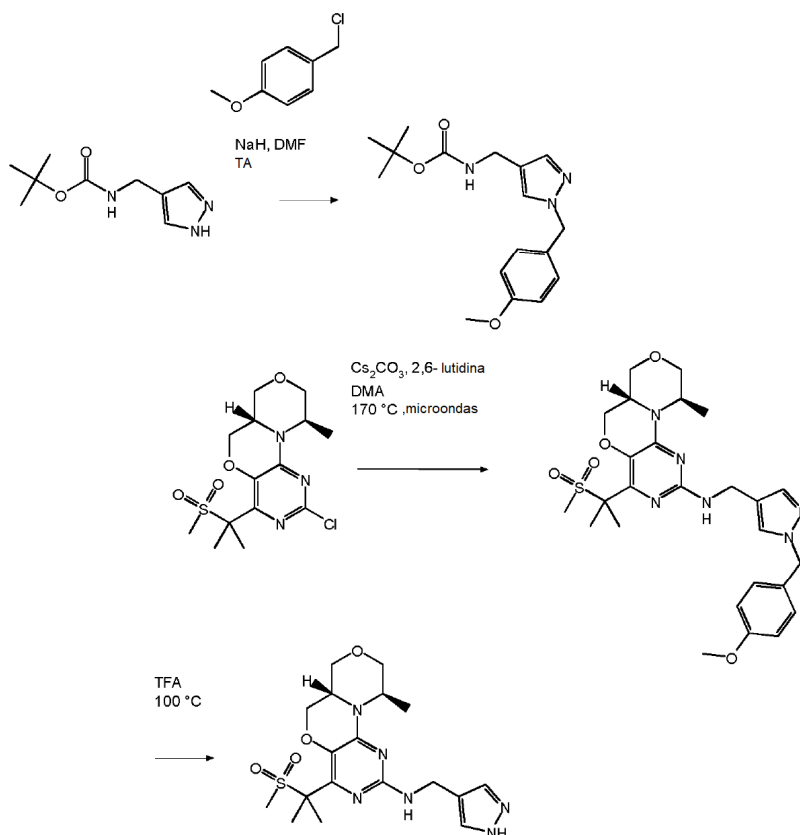
Compuesto ("A63"):

5 CLEM: [MH⁺] 475; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla de 2 diastereómeros δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.49 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto ("A64"):

10 CLEM: [MH⁺] 475; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.81 (dt, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 5.8, 3.8 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.39 (dd, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Síntesis de [(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-(1H-pirazol-4-ilmetil)-amina ("A65")

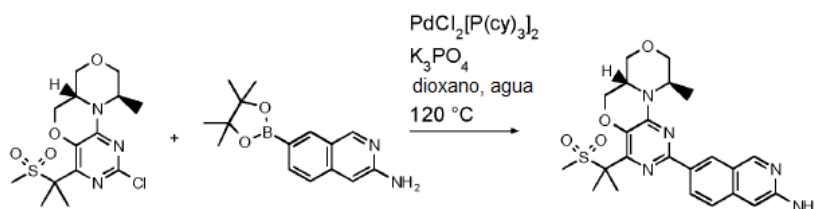


15

Sólido amarillo; CLEM (método F): 0.73 min; [MH⁺] 422.2.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ 7.49 (s, 2H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 3H), 3.88 - 3.73 (m, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.08 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Síntesis de 7-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-isoquinolin-3-ilamina ("A66")



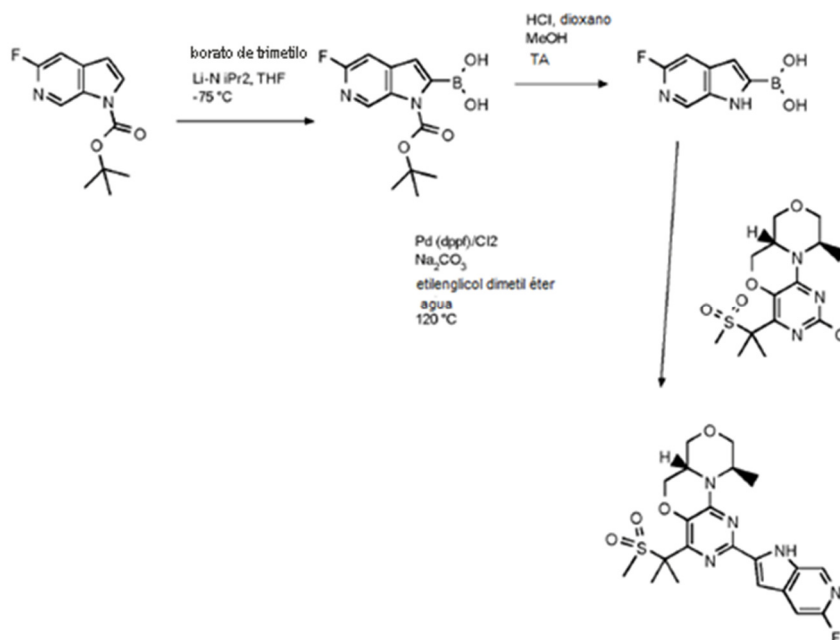
5

Sólido amarillo. CLEM (método F): 0.9 min; $[\text{MH}^+]$ 470.0.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.38 - 6.07 (m, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

10

Síntesis de trifluoroacetato de (5R,8aS)-3-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-2-il)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A67")

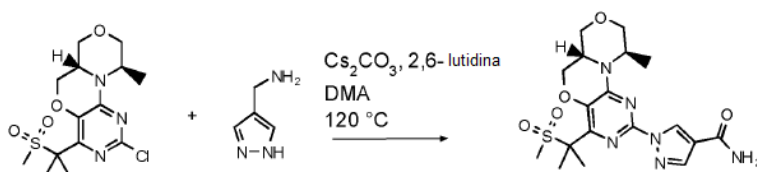


Sólido amarillo; CLEM (método D): 2.55 min; $[\text{MH}^+]$ 462.2.

15

^1H -RMN (700 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 - 11.77 (m, 1H), 8.42 - 8.41 (m, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.9, 9.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

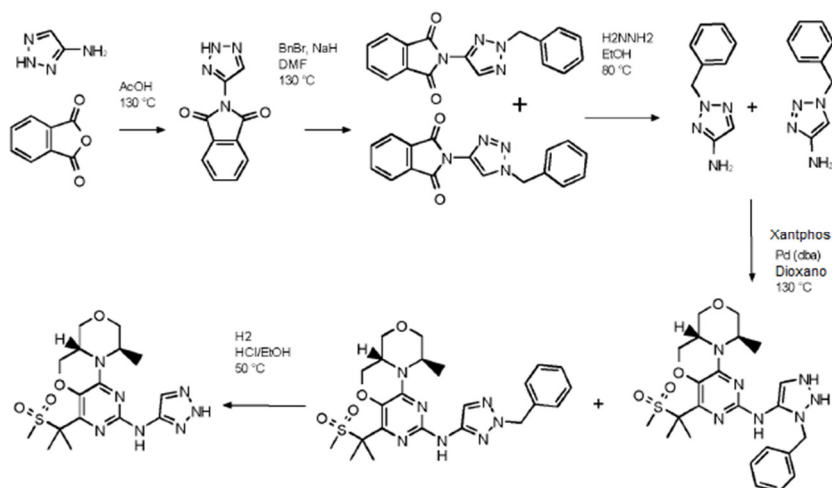
Síntesis de amida del ácido 1-[(S)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-(R)-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico ("A68")



Sólido amarillo. CLEM (método F): 0.72 min; [MH⁺] 437.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

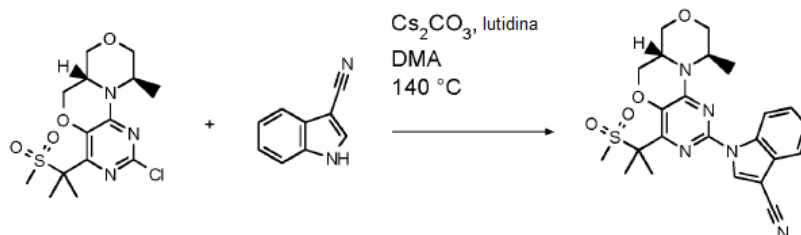
Síntesis de [(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amina ("A69")



Sólido amarillo; CLEM (método D): 1.72 min; [MH⁺] 410.0.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.16 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

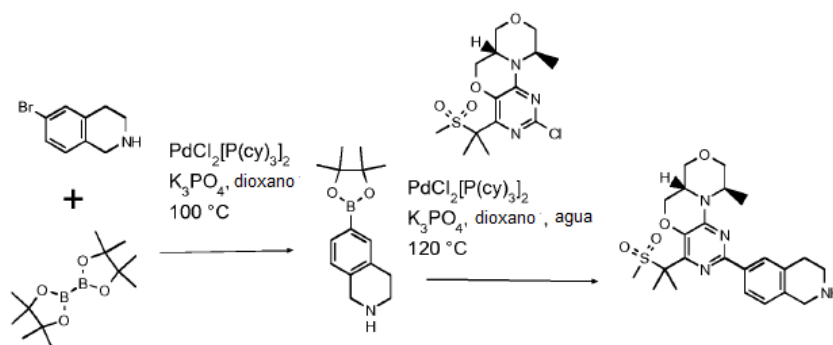
Síntesis de 1-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-indol-3-carbonitrilo ("A70")



Sólido amarillo; CLEM (método D): 0.73 min; [MH⁺] 468.0.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.69 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

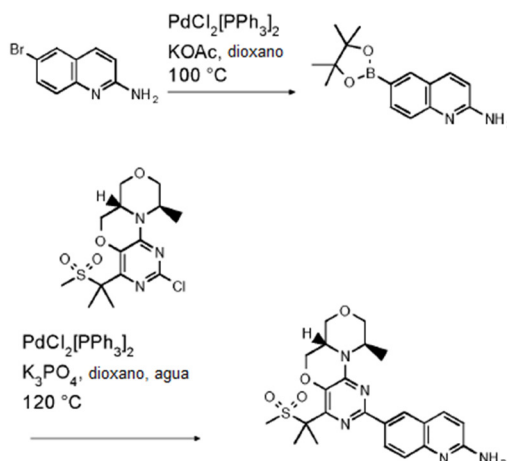
Síntesis de (5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A71")



Sólido amarillo; CLEM (método F): 1.13 min; $[\text{MH}^+]$ 459.2.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.06-6.02 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.32 (dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.81 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.0, 9.1$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.84-1.73 (m, 8H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

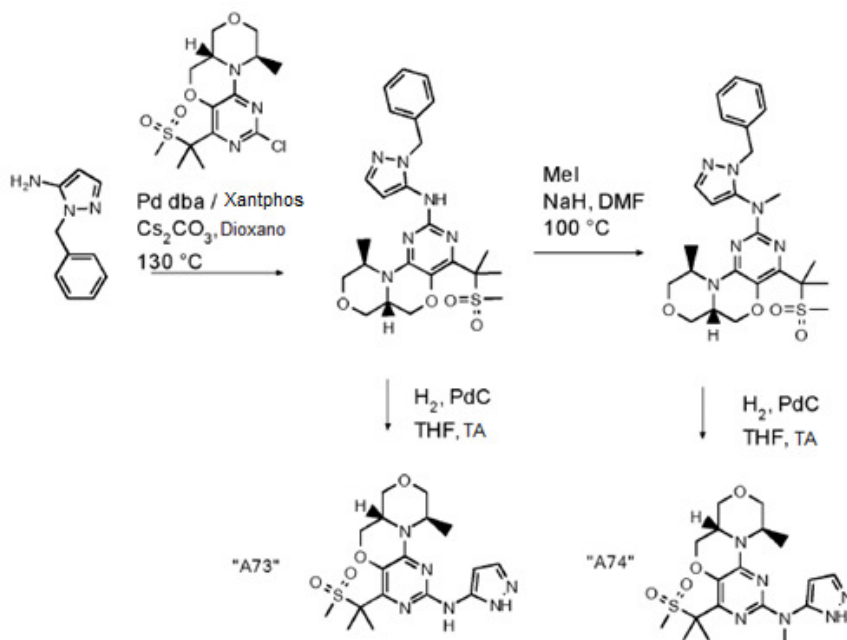
Síntesis de 6-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-quinolin-2-ilamina ("A72")



Sólido incoloro; CLEM (método F): 0.84 min; $[\text{MH}^+]$ 470.1.

^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Síntesis de [(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-(2H-pirazol-3-il)-amina ("A73") y [(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metiletil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-metil-(2H-pirazol-3-il)-amina ("A74")



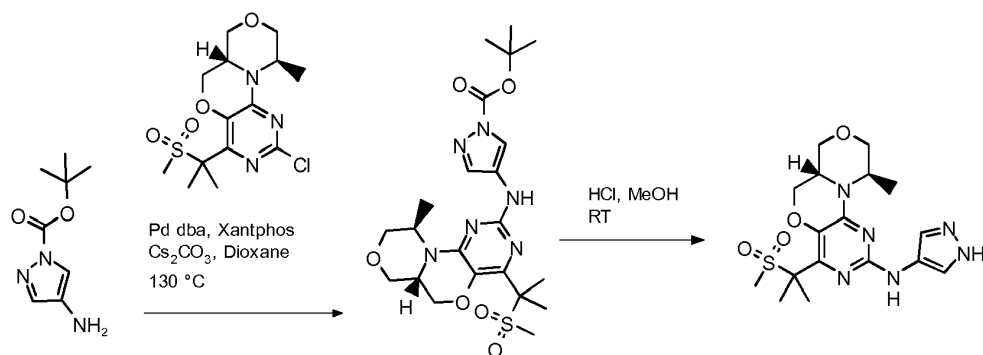
"A73": Sólido incoloro; CLEM (método F): 0.78 min; [MH⁺] 409.2.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 9.53 - 8.70 (m, 1H), 7.57 - 7.21 (m, 1H), 6.56 - 5.80 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

"A74": Sólido incoloro; CLEM (método F): 0.81 min; [MH⁺] 423.2.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.79 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

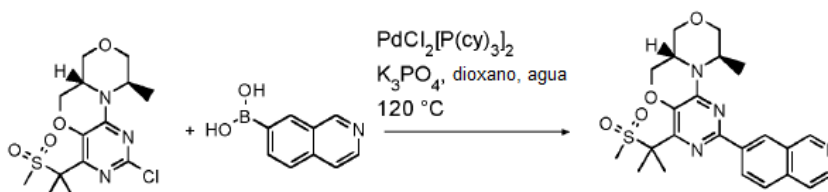
10 Síntesis de [(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-(1H-pirazol-4-il)-amina ("A75")



Sólido amarillo; CLEM (método D): 1.67 min; [MH⁺] 409.0.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.62 - 11.98 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

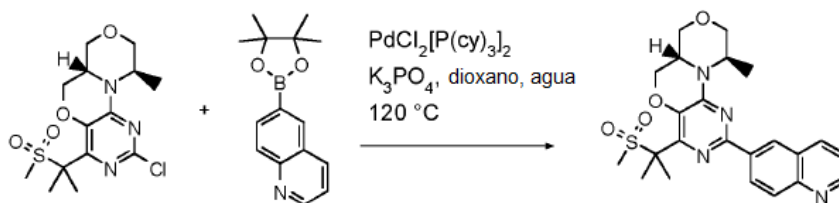
Síntesis de (5R,8aS)-3-isoquinolin-7-il-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A76")



Sólido incoloro; CLEM (método F): 1.13 min; [MH⁺] 455.2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.66 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 4.96 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

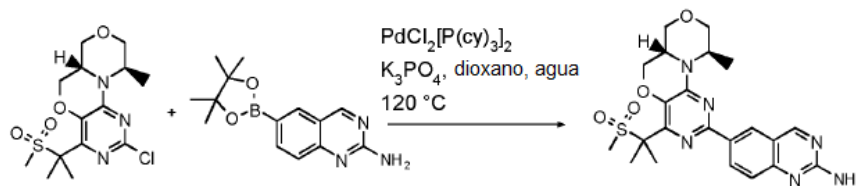
Síntesis de (5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-3-quinolin-6-il-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A77")



Sólido incoloro; CLEM (método F): 1.22 min; [MH⁺] 455.2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

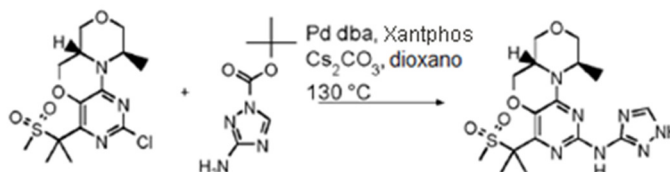
Síntesis de 6-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-quinazolin-2-ilamina ("A78")



Sólido beige; CLEM (método F): 0.86 min; [MH⁺] 471.2.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24-9.22 (m, 1H), 8.67-8.64 (m, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

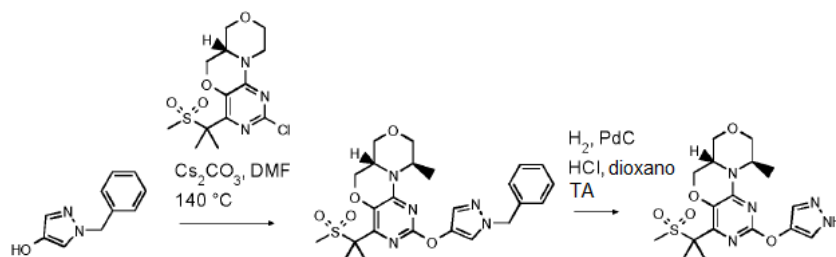
Síntesis de [(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina ("A79")



Sólido amarillo; CLEM (método D): 1.73 min; [MH⁺] 410.0.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.62 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

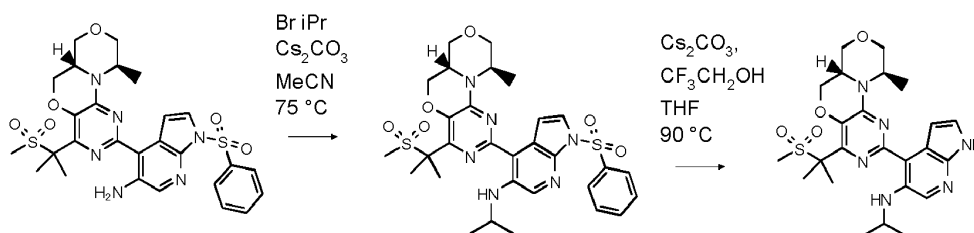
Síntesis de (5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-3-(1H-pirazol-4-iloxi)-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantreno ("A80")



Sólido incoloro; CLEM (método D): 1.99 min; [MH⁺] 410.0.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

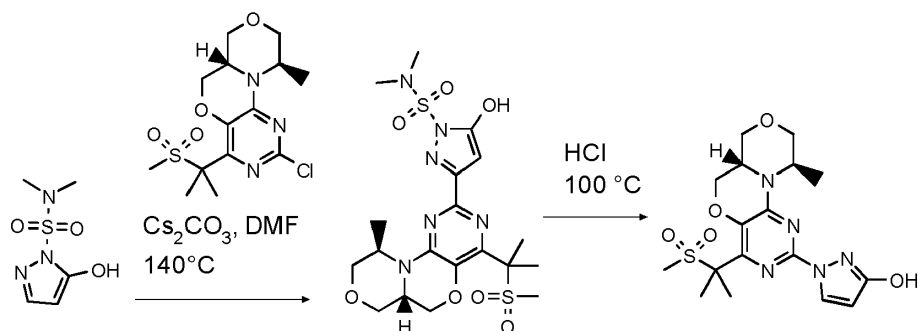
Síntesis de isopropil-[4-[(S)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-(R)-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrol-5-il]-piridin-5-il]-amina ("A81")



Sólido amarillo; CLEM (método F): 1.04 min; [MH⁺] 501.2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 - 11.18 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.66 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Síntesis de 1-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirazol-3-ol ("A82")

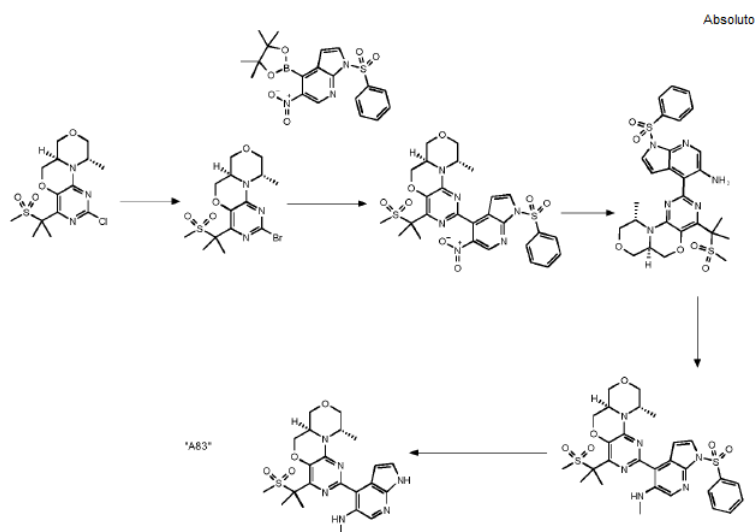


Sólido beige; CLEM (método F): 1.11 min; $[\text{MH}^+]$ 410.2.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 - 10.37 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.1, 8.9$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

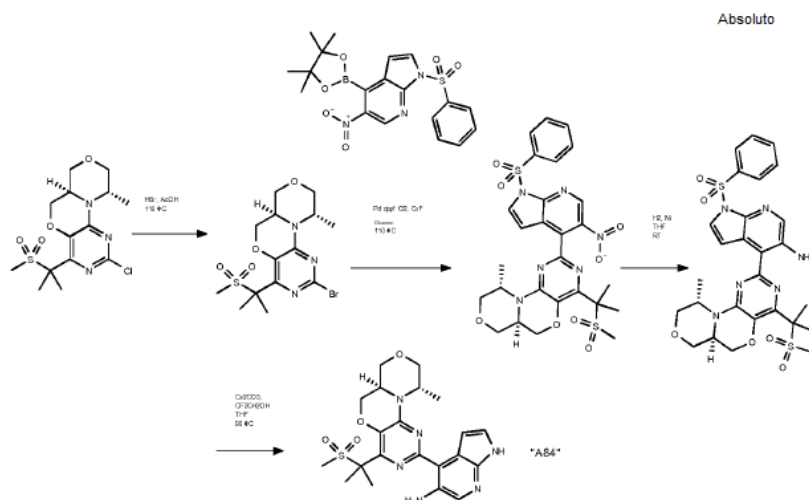
Síntesis de {4-[(R)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-(S)-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-metil-amina ("A83") y 4-[(4bS,8R)-1-(1-metanosulfonyl-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina ("A84")

Esquema para la preparación de "A83":



10

Esquema para la preparación de "A84":



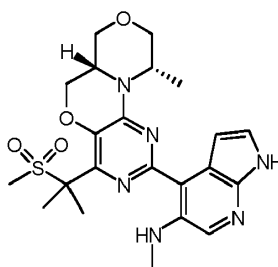
"A83": Sólido amarillo; CLEM (método D): 2.01 min; [MH⁺] 473.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 - 10.92 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (qd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

"A84": Sólido amarillo; CLEM (método F): 0.82 min; [MH⁺] 459.3.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.27 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 2H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

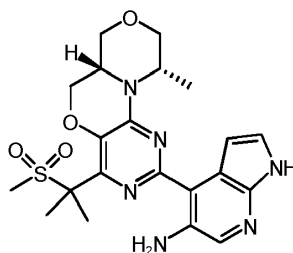
Se han preparado de manera análoga los compuestos 4-[(10S,14S)-6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-N-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina ("A85") y 4-[(S)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-(S)-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina ("A86") a "A83" y "A84":



"A85":

Sólido amarillo; CLEM (método D): 2.005 min; [MH⁺] 473.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.32 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 3H), 4.00 (dd, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 10.7, 9.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

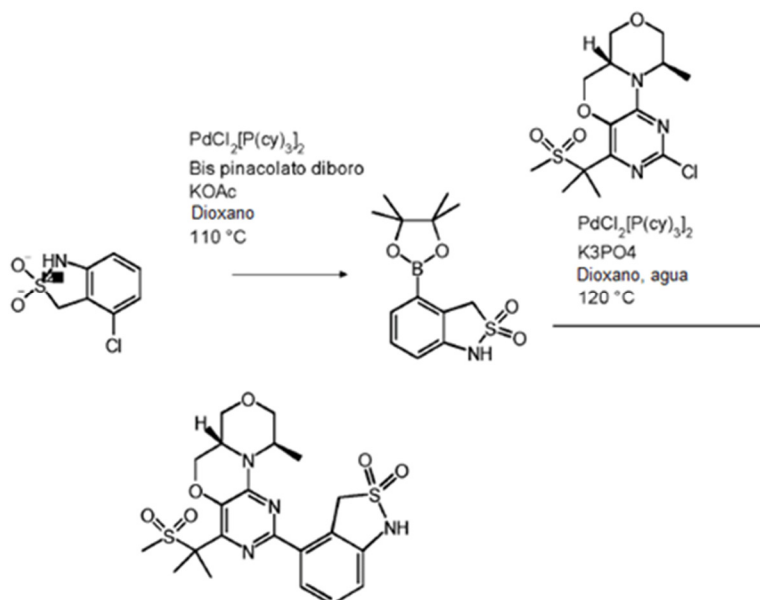


"A86":

Sólido amarillo; CLEM (método D): 1.94 min; [MH⁺] 459.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 3.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.42 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 3H), 4.00 (dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.7, 9.4$ Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

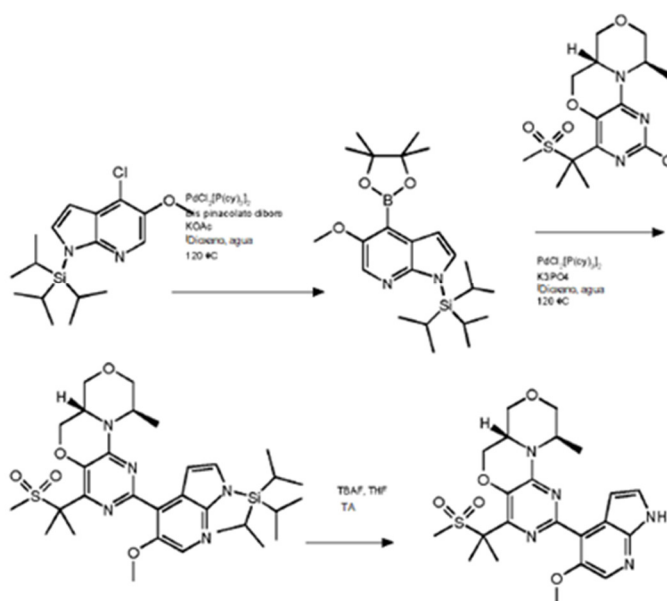
Síntesis de 4-[(10S,14R)-6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-1,3-dihidro-2lambda6,1-benzotiazol-2,2-diona ("A87")



Sólido amarillo; CLEM (método F): 1.073 min; $[\text{MH}^+]$ 495.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.40 (dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

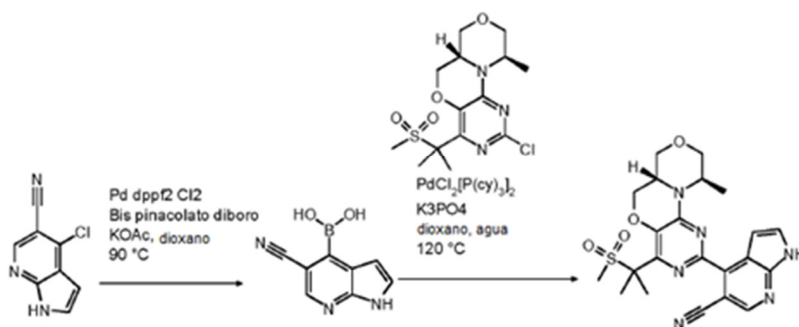
Síntesis de (10S,14R)-6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-4-{5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trieno ("A88")



Sólido incoloro; CLEM (método F): 0.99 min; [MH⁺] 474.2.

¹H-RMN (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.45 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

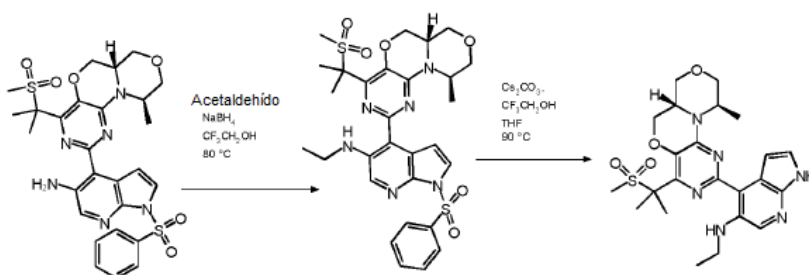
- 5 Síntesis de 4-[(10S,14R)-6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-14-metil-8,12-dioxa-1,3,5-triazatriciclo[8.4.0.0^{2,7}]]tetradeca-2,4,6-trien-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo ("A89")



Sólido amarillo; CLEM (método F): 1.046 min; [MH⁺] 469.

- 10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 3.5, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.81 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

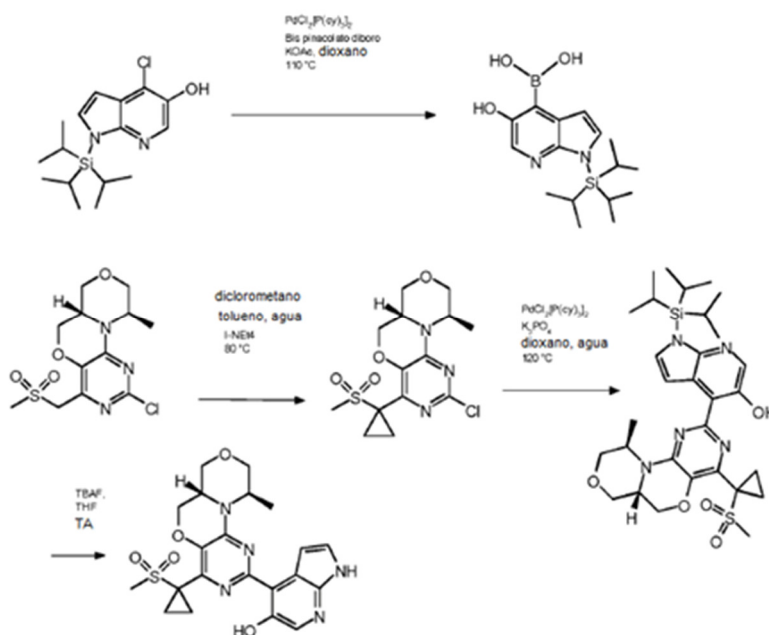
Síntesis de etil-{4-[(S)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-(R)-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-amina ("A90")



- 15 Sólido amarillo; CLEM (método F): 0.95 min; [MH⁺] 487.2.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

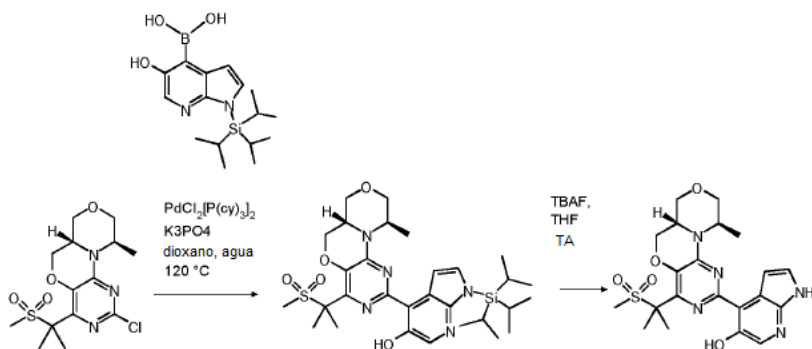
- 20 Síntesis de 4-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-ciclopropil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol ("A91")



Sólido amarillo; CLEM (método F): 0.93 min; [MH⁺] 458.2.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.28 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

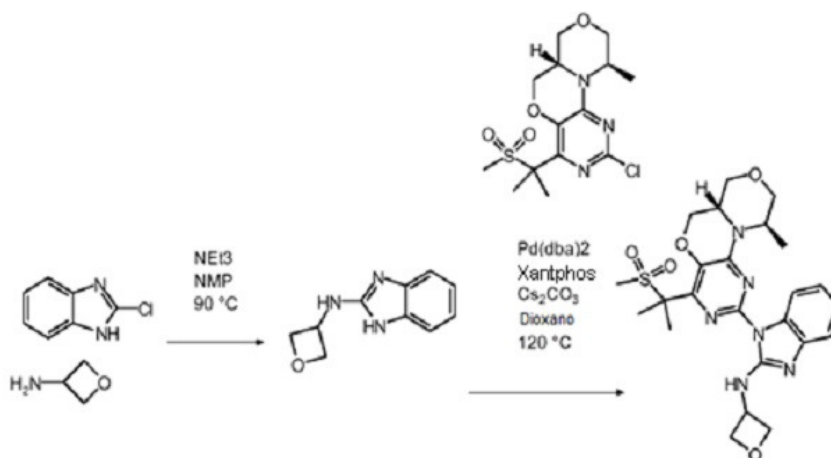
Síntesis de 4-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol ("A92")



Sólido amarillo; CLEM (método F): 0.92 min; [MH⁺] 460.3.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.9, 9.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Síntesis de {1-[(5R,8aS)-1-(1-metanosulfonil-1-metil-etil)-5-metil-5,6,8a,9-tetrahidro-8H-7,10-dioxa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-oxetan-3-il-amina ("A93")



Sólido incoloro; CLEM (método F): 0.95 min; [MH⁺] 515.2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 - 9.04 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 2H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 3H), 4.46 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

Una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Disolución

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8 y se constituye la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oculares.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de manera convencional para dar comprimidos de tal como que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Comprimidos recubiertos de azúcar

Se prensan comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manea convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

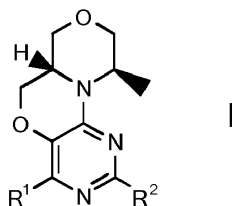
Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I en cápsulas de gelatina duras de manera convencional de tal modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

Una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I

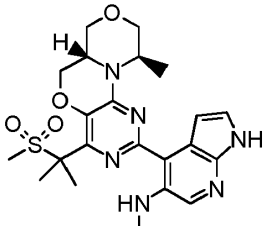
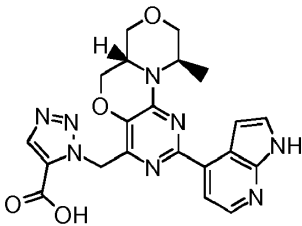
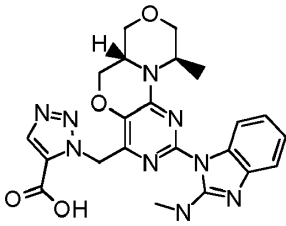
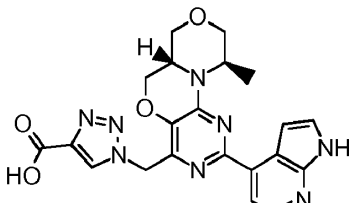
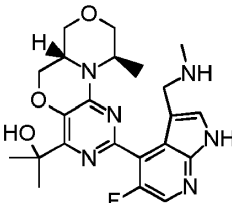
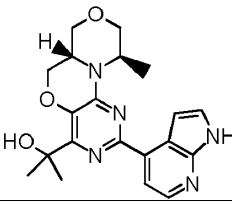


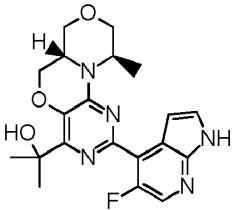
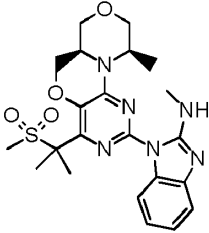
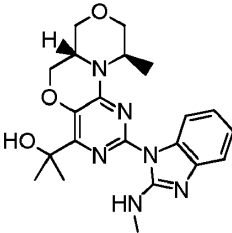
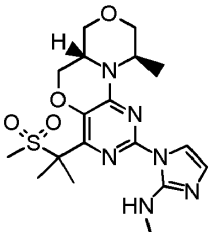
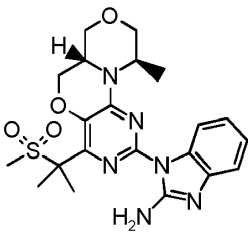
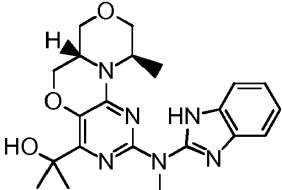
en la que

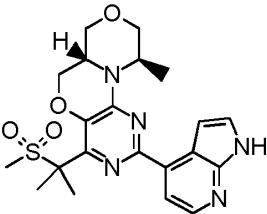
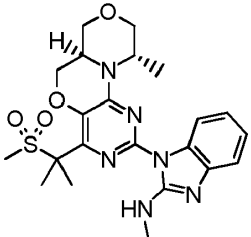
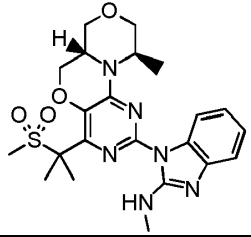
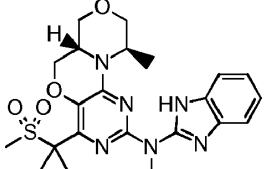
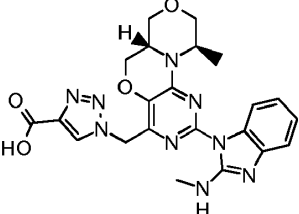
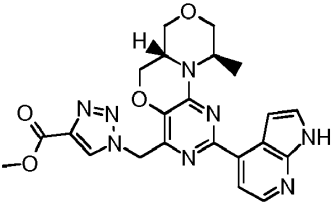
- 5 R^1 indica $C(CH_3)_2SO_2A'$, CH_2OSO_2A' , $C(CH_3)_2OH$, $-[C(R^3)_2]_nHet^1$, o 1-metilsulfonyl-cicloprop-1-ilo,
 R^2 indica Het^2 , $NR^3(CH_2)_nHet^2$, $OHet^2$, Ar^1 , $CONHHet^3$, $COHet^3$ o $CONHA$,
 R^3 indica H o A' ,
 Het^1 indica imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por $COOH$, $COOA'$, CH_2OH , CH_2OA' o A ,
- 10 Het^2 indica 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, piridilo, triazolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo o 1,3-dihidro-2λ⁶-2,2-dioxo-1-benzotiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A' , $-[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONH_2$, SO_2 fenilo, bencilo, CN, $-[C(R^3)_2]_nNH_2$, $-[C(R^3)_2]_nNHA$, oxetanil-NH- y/o $NHCOA$,
- 15 Het^3 indica triazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o pirrolidinilo cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por $-[C(R^3)_2]_nOR^3$, $-[C(R^3)_2]_nNH_2$ o $=O$,
 Ar^1 indica fenilo monosustituido por $-[C(R^3)_2]_nOR^3$, imidazolilo, $-[C(R^3)_2]_nNH_2$, pirazolilo, aziridinilo u oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o monosustituido por $-[C(R^3)_2]_nOR^3$ o $-[C(R^3)_2]_nNH_2$,
 A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br y/o en que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por grupos O y/o NH,
- 20 A' indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
Hal indica F, Cl, Br o I,
n indica 0, 1, 2 o 3,
y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos
- 25 en todas las razones.
2. Compuestos según la reivindicación 1 en los que
- R^1 indica $C(CH_3)_2SO_2A'$ o $C(CH_3)_2OH$,
y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 30 3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en los que
- R^2 indica Het^2 ,
y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que
- 35 R^3 indica H,
y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que

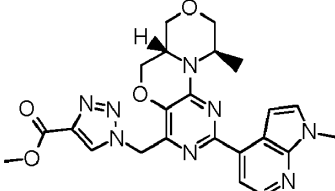
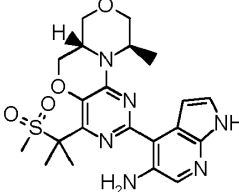
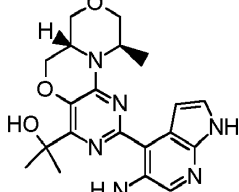
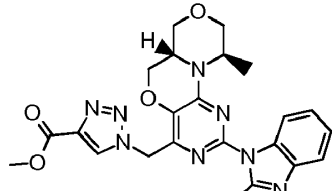
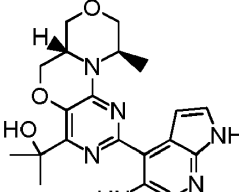
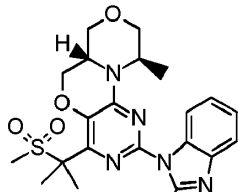
- A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por OH y/o F,
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 5 6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-5, en los que
- Het² indica 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales es mono- o disustituido por Hal, -[C(R³)₂]_nNH₂ y/o -[C(R³)₂]_nNHA,
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 10 7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-6, en los que
- R¹ indica C(CH₃)₂SO₂A' o C(CH₃)₂OH,
- R² indica Het²,
- Het² indica 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, OH, -[C(R³)₂]_nNH₂, -[C(R³)₂]_nNHA, oxetanil-NH- y/o NHCOA,
- 15 A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por OH y/o F,
- A' indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- n indica 0, 1, 2 o 3
- 20 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-7, en los que
- R¹ indica C(CH₃)₂SO₂CH₃ o C(CH₃)₂OH,
- R² indica Het²,
- 25 R³ indica H,
- Het² indica 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales es mono- o disustituido por Hal, -[C(R³)₂]_nNH₂ y/o -[C(R³)₂]_nNHA,
- A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por OH y/o F,
- 30 A' indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- n indica 0, 1, 2 o 3
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 35 9. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

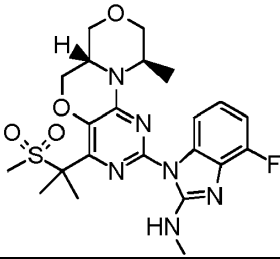
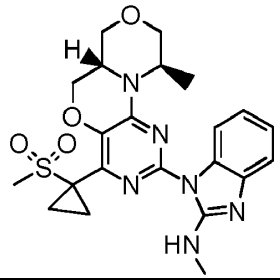
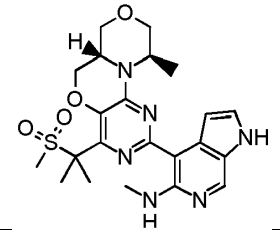
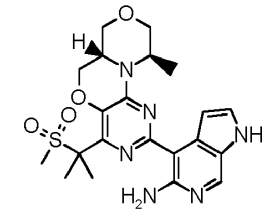
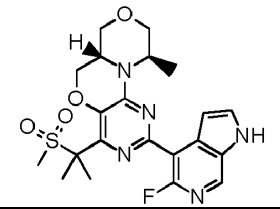
N.º	Estructura
"A1"	

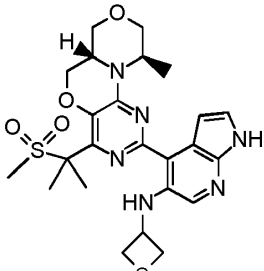
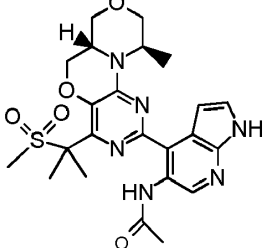
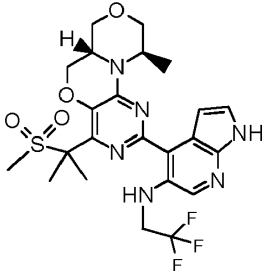
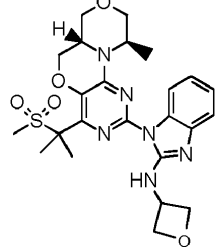
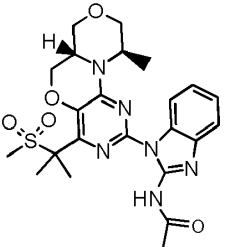
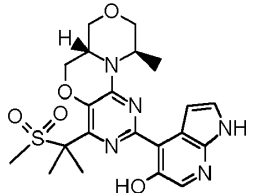
N.º	Estructura
	
"A2"	
"A3"	
"A4"	
"A5"	
"A6"	
"A7"	

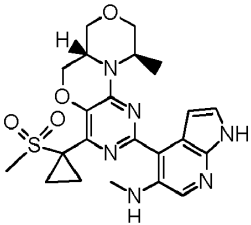
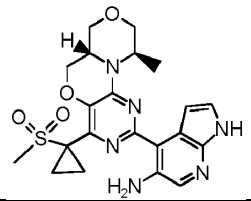
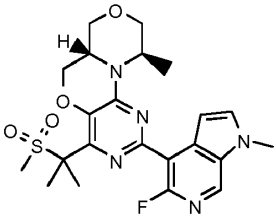
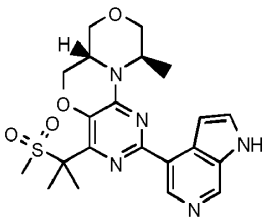
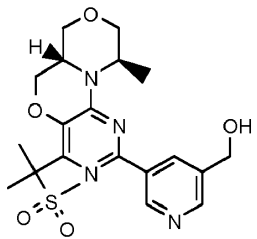
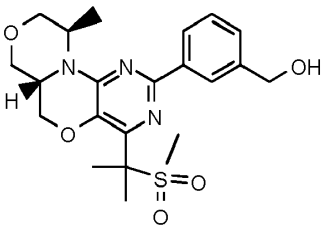
N.º	Estructura
	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	
"A12"	

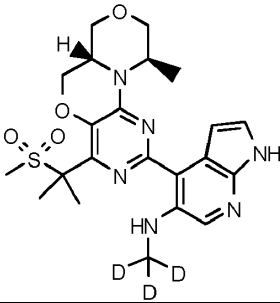
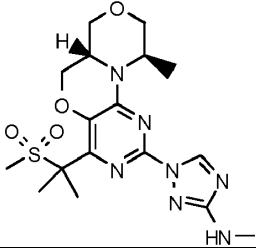
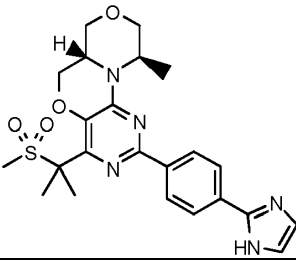
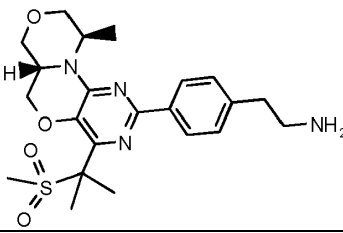
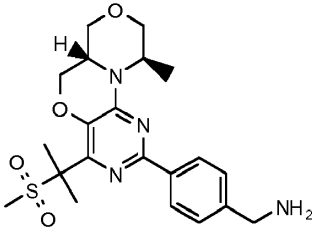
N.º	Estructura
"A13"	
"A14"	
"A15"	
"A16"	
"A17"	
"A18"	

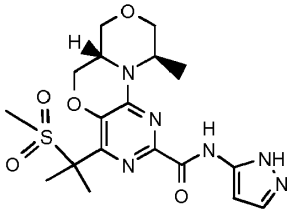
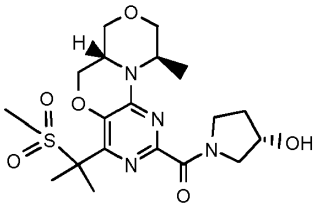
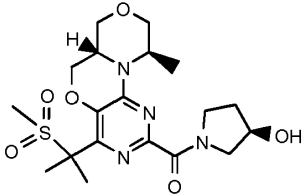
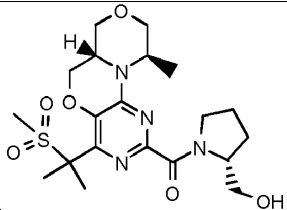
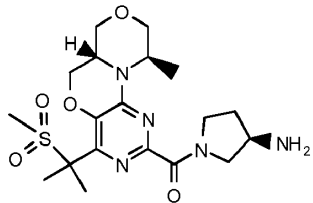
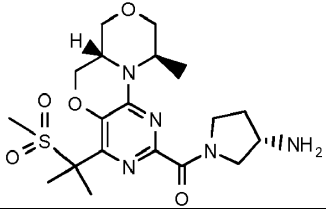
N.º	Estructura
"A19"	
"A20"	
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	

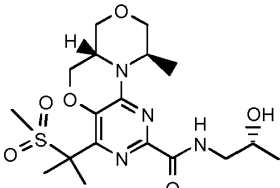
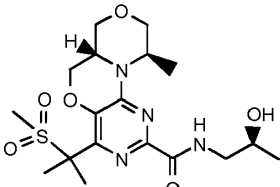
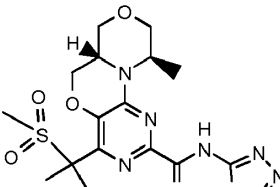
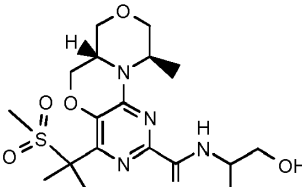
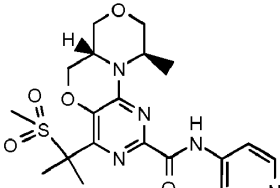
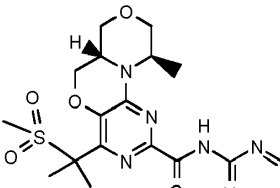
N.º	Estructura
"A25"	
"A26"	
"A27"	
"A28"	
"A29"	
"A30"	

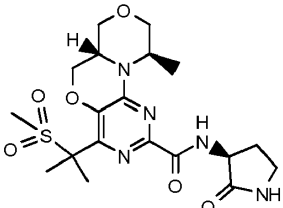
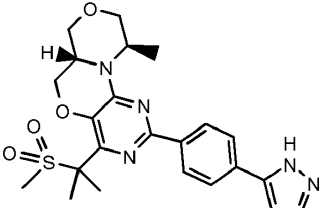
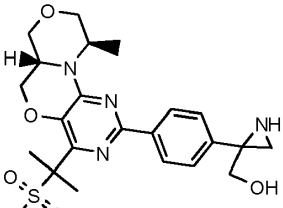
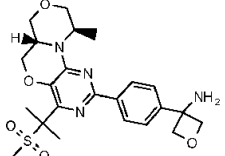
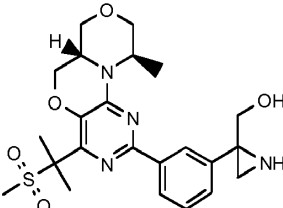
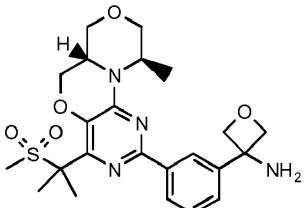
N.º	Estructura
	
"A31"	
"A32"	
"A33"	
"A34"	
"A35"	

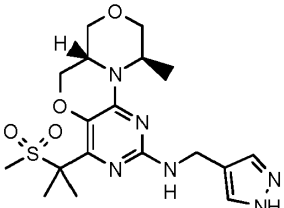
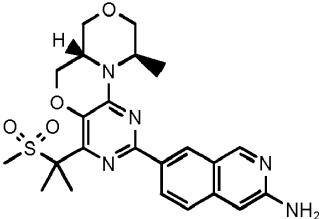
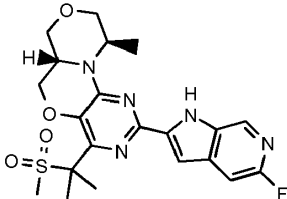
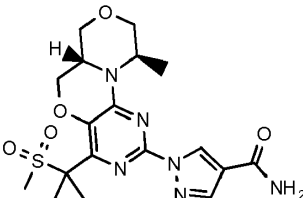
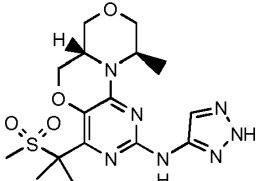
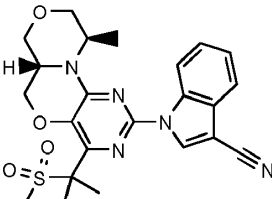
N.º	Estructura
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	

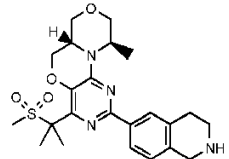
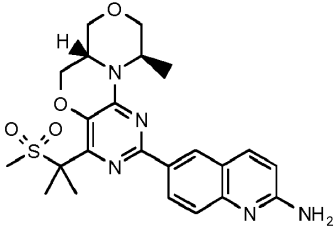
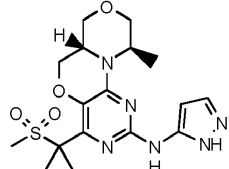
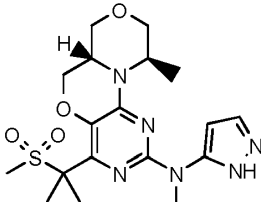
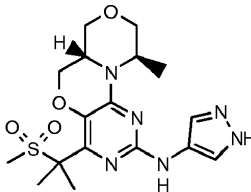
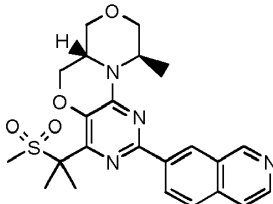
N.º	Estructura
"A42"	
"A43"	
"A44"	
"A45"	
"A46"	
"A47"	

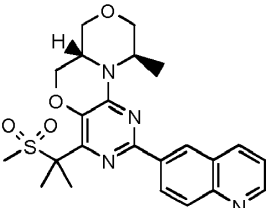
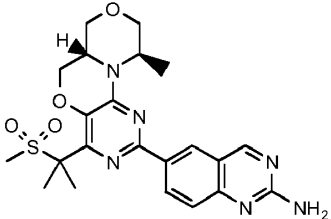
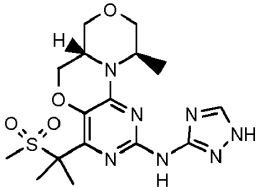
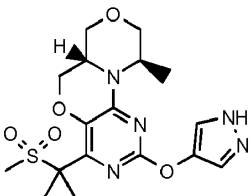
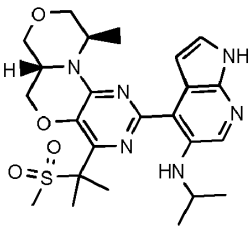
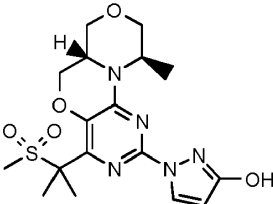
N.º	Estructura
	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	
"A52"	
"A53"	

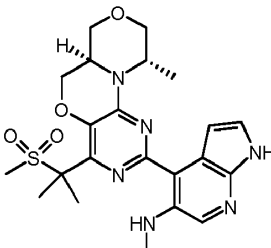
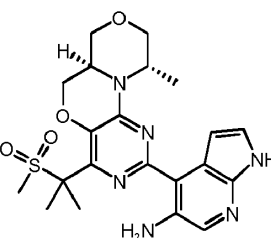
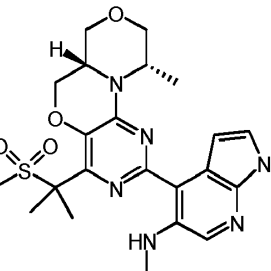
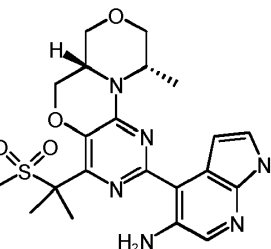
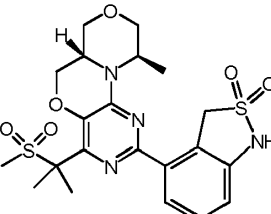
N.º	Estructura
	
"A54"	
"A55"	
"A56"	
"A57"	
"A58"	
"A59"	

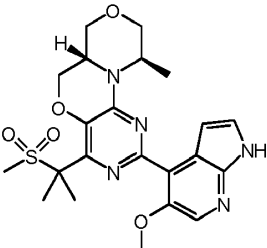
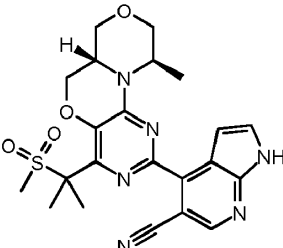
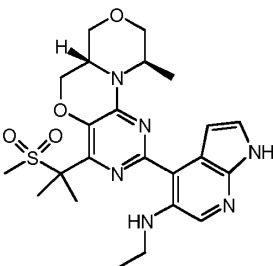
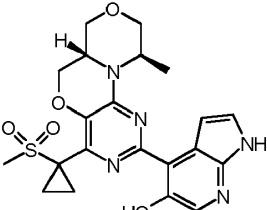
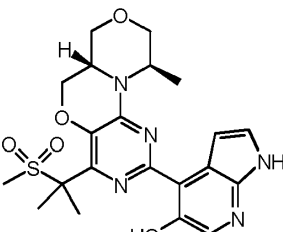
N.º	Estructura
	
"A60"	
"A61"	
"A62"	
"A63"	
"A64"	
"A65"	

N.º	Estructura
	
"A66"	
"A67"	
"A68"	
"A69"	
"A70"	
"A71"	

N.º	Estructura
	
"A72"	
"A73"	
"A74"	
"A75"	
"A76"	
"A77"	

N.º	Estructura
	
"A78"	
"A79"	
"A80"	
"A81"	
"A82"	
"A83"	

N.º	Estructura
	 Chemical structure of a pyrimidine derivative. It features a morpholine ring attached to a pyrimidine ring via an ether linkage. The pyrimidine ring has a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the 2-position and a 4-aminopyridin-2-yl group at the 4-position. The morpholine ring has a hydrogen atom at the 3-position and a dashed bond at the 4-position.
"A84"	 Chemical structure of a pyrimidine derivative. It features a morpholine ring attached to a pyrimidine ring via an ether linkage. The pyrimidine ring has a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the 2-position and a 4-aminopyridin-2-yl group at the 4-position. The morpholine ring has a hydrogen atom at the 3-position and a dashed bond at the 4-position.
"A85"	 Chemical structure of a pyrimidine derivative. It features a morpholine ring attached to a pyrimidine ring via an ether linkage. The pyrimidine ring has a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the 2-position and a 4-aminopyridin-2-yl group at the 4-position. The morpholine ring has a hydrogen atom at the 3-position and a dashed bond at the 4-position.
"A86"	 Chemical structure of a pyrimidine derivative. It features a morpholine ring attached to a pyrimidine ring via an ether linkage. The pyrimidine ring has a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the 2-position and a 4-aminopyridin-2-yl group at the 4-position. The morpholine ring has a hydrogen atom at the 3-position and a dashed bond at the 4-position.
"A87"	 Chemical structure of a pyrimidine derivative. It features a morpholine ring attached to a pyrimidine ring via an ether linkage. The pyrimidine ring has a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the 2-position and a 4-aminopyridin-2-yl group at the 4-position. The morpholine ring has a hydrogen atom at the 3-position and a dashed bond at the 4-position.
"A88"	

N.º	Estructura
	
"A89"	
"A90"	
"A91"	
"A92"	
"A93"	

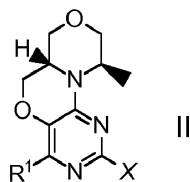
N.º	Estructura

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-9 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, **caracterizado porque**

5 a)

un compuesto de fórmula II



en la que R¹ tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y X indica Cl o Br,

10 se hace reaccionar

con un compuesto de fórmula III



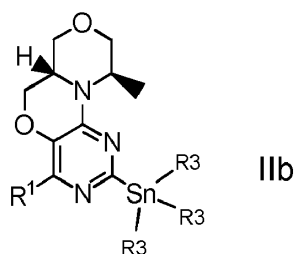
en la que R² tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y L indica H, un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

15 o

b)

un compuesto de fórmula IIb



en la que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y R³ indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C,

20

se hace reaccionar

con un compuesto de fórmula III



en la que R^2 tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y X indica Cl, Br o I,

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 5 11. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Compuestos para su uso de la fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética, edema macular diabético (DME), fibrodisplasia osificante progresiva, inflamación, angiogénesis trastornos relacionados e infecciones bacterianas.
- 15 13. Compuestos para su uso según la reivindicación 12 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.
- 20 14. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.
- 15 15. Conjunto (kit) que consiste en envases separados de
(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones,
y
25 (b) un cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.